

1. ウイルス第一部

部長 西條 政幸

概要

ウイルス第一部において、2014年度、以下の人事異動があった。藤井ひかる氏が2014年4月1日付けで任期付き研究員（第四室）として採用された。また、2015年3月1日付けで黒須剛氏が主任研究官として、また、福岡藍子氏が研究員（第一室）として採用された。一方、モイメンリン氏が2014年12月31日付けで退職し、長崎大学熱帯医学研究所准教授に就任した。佐藤正明氏が2014年4月1日付けで主任研究官に昇格した。

研究業務としては、出血熱ウイルス、新興ウイルス感染症、ポックスウイルス、日本脳炎ウイルス、デングウイルス、チクングニアウイルス、狂犬病ウイルス、JCウイルス、ヘルペスウイルス（単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス等）、リケッチア、クラミジア等の病原体の基礎研究、血清及び分子疫学、感染症発症機序の解析と診断、治療、予防方法に関する研究を行った。それぞれの研究成果は科学雑誌及び国内外の学会等において発表された。

第一室においては、ウイルス性出血熱に関連する研究として、重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS) に関する研究が精力的に実施された。2013年3月には日本全国の地方衛生研究所において遺伝子検査が実施できる体制が整備され、2014年には40名の、2015年には61名のSFTS患者が報告され、その約3割が死亡している。SFTSウイルス (SFTSV) に対する抗ウイルス薬の探索、SFTSの診断システム開発、臨床疫学的特徴の解明、SFTSVに関する分子疫学、LC16m8をベクターとしたワクチン開発、等の研究がなされた。また、SFTSVの細胞への侵入機構の解明等の基礎研究もなされた。ラッサ熱に対するワクチン開発を目的として、ラッサ熱の原因ウイルスであるラッサウイルスと同様に旧世界アレナウイルスに分類されるリンパ球脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) をモデルに、高度弱毒化痘瘡ワクチン (LC16m8) をベクターとしたワクチンを開発した。

2014年から2015年にかけて西アフリカにおいて大きなエボラ出血熱が流行した。国内でのエボラ患者発生に備えた準備、疑似患者の確定診断を担当した。

第二室においては、デングウイルス、日本脳炎ウイルス、チクングニアウイルス等のアルボウイルス感染症に関する研究がなされた。2014年には日本国内（主に東京）において70年ぶりにデング熱が流行した。日本国内での流行に対応するために検査等を積極的に担当し、さらに分離株の遺伝子塩基配列を決定し、流行状況と感染経路・分子疫学を詳細に明らかにした。また、NS1抗原検出ELISAキットおよび簡易イムノクロマト法を用いて、尿検体からデングウイルスNS1抗原を検出する方法の診断における有用性を評価した。さらに、治療薬開発を目的として、デングウイルス1型非構造蛋白質に結合する低分子化合物の中でデングウイルスの増殖を抑制する物質を探索した。

日本脳炎ウイルスに関する研究においては、遺伝子型V型の日本脳炎ウイルスの性状解析、不活化日本脳炎ワクチンの遺伝子型V型の日本脳炎ウイルスに対する中和能を解析した。また、日本脳炎ウイルスの神経侵襲性を決定する宿主側因子を明らかにする目的で、マウスにおける日本脳炎ウイルス感染症の発症・重症化において、コラーゲン分解酵素 (MMP) が重要な因子の1つであることを明らかにした。

アルファウイルス科に分類されるチクングニアウイルス感染症の病態解明、診断法の開発、分子疫学、細胞侵入機構の解明等、基礎的疫学的研究がなされた。病態解明に関する研究として、インターフェロン受容体複合体を構成するIFNAR1を欠損させたノックアウトマウス (IFN α R1-KOマウス) に臨床分離株を感染させ、ノックアウトマウスにおける臨床分離株の病原性を解析した。その結果、ECSA型においてもアジア型においても感染マウスは感染2~3日で致死的症状を示し、チクングニア熱とは異なる病態を示すものの、治療や予防法の開発のモデルとして用いることが可能であることが明らかとなった。さらにIFN α R1-KOマウ

スにおけるチクングニアウイルス感染症の病態を解析した。霊長類チクングニアウイルス感染モデル開発を引き続き行った。

第三室においては、狂犬病ワクチン検定法を改良するための基礎研究として、乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン国家検定法における統計学的解析手法の検討を行った。狂犬病ウイルスベクターを用いたワクチン開発に関する基礎研究が継続された。また、リンパ球脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) の抗原蛋白質 (GPC) の遺伝子を組込んだ非増殖性組換え狂犬病ウイルスの作出し、2014年度はこの組換えウイルスにワクチンとしての一定の効果があることが感染マウスモデルにおいて確認された。そこで、その安全性を確認するために、哺乳マウスに組換えウイルスを脳内接種、乳のみマウスにおいて症状等は全くみられなかったことから、安全であることが確認された。

狂犬病ウイルスの基礎的研究を実施するための基盤として、これまでに RV-G の膜貫通領域 (TMD) を削除したトランケート型 RV-GS および野生型 RV-GL を発現するリコンビナントバキュロウイルスを作製した。N および M タンパク質を発現するリコンビナントバキュロウイルスをそれぞれ作製した。

進行性多巣性白質脳症 (PML) 患者の脳脊髄液 (CSF) に出現する JC ウイルス (JCV) のウイルスゲノム定量によるウイルス学的検査を国内からの医療機関から依頼を受け、日本における PML の診断および治療に貢献した。高解像度融解曲線分析 (High-Resolution Melting analysis, HRM) 法を用いて、JCV ゲノム DNA に生じる多様な変異を迅速に識別するための検査系を確立した。

第四室においては、ヘルペスウイルス感染症、主に単純ヘルペスウイルス 1 型、水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) およびサイトメガロウイルス (CMV) 感染症の研究がなされた。

CMV に関する研究では、先天性 CMV 感染症の感染・発症リスクを解析する目的で、昨年に引き続き、モルモット CMV (GPCMV) の BAC システムの構築、培養胎盤組織片での GPCMV 感染病態解析、マイクロアレイ解析により変動の見られた遺伝子の解析、等の課題について研究がなされた。

薬剤耐性ヘルペスウイルス (単純ヘルペスウイルスや水痘・帯状疱疹ウイルス) 感染症の診断システムを整備し、薬剤治療に抵抗性を示した患者から採取された検体を用いて病原ウイルスのアシクロビル等の薬剤感受性を調べた。実際に、白血病治療を受けている小児患者における ACV 耐性 HSV-1 感染症をウイルス学的に証明した。

基礎研究として、単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) 感染時における細胞周期制御機構に関与する新規ウイルス因子の探索、薬剤耐性 VZV の迅速な診断系の開発に関する研究を開始した。組換え発現ウイルス性チミジンリン酸化酵素 (vTK) を用いた薬剤感受性試験を VZV や B ウイルスに応用できるか否かを検討した。また、抗ウイルス薬アシクロビル (ACV) 耐性 HSV-1 の ACV に対する感受性とマウスで中枢神経組織や末梢組織から感染させた場合の病原性に関する研究がなされた。

第五室においては、リケッチア感染症およびクラミジア感染症に関する研究がなされた。

病原性の異なる 2 つのつが虫病リケッチア (*Orientia tsutsugamushi*, 以下 Ot) の *in vivo* マウスにおける病態を、C57BL/6 に感染させて解析した。また、日本紅斑熱やツツガムシ病の診断法を改良する目的で、それぞれの株の組換え蛋白質 (例えば OmpB 等) を発現させ、発現させた組換え蛋白質を抗原とした ELISA 法によって正確に診断できるか否かについて評価検討した。

昨年度と同様にリケッチア感染症対策のための感染研と地方衛生研究所等との連携の基に、総合的研究から基礎研究まで、幅広い研究がなされた。

以上の研究活動に対して、厚生労働省、日本医療研究開発機構 (AMED)、文部科学省、等から研究費の助成を受けた。2014 年度は、細胞培養痘そうワクチン、日本脳炎ワクチン、狂犬病ワクチン、水痘ワクチンの国家検定と黄熱ワクチンと水痘抗原の依頼検査を担当した。さらに、各ウイルスやリケッチア等による感染症、および、患者検体に関する行政検査、依頼検査を担当した。各病原体に関するレファレンス活動、国際協力活動を行った。日本公衆衛生協会の助成により 2 名の流動研究員を受け入れた。また、各室において協力研究員、研究生、実習生を大学や研究機関等から受

け入れ、人材育成に貢献した。

業績

調査・研究

I. ウイルス性出血熱および新興・再興感染症に関する研究

1. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に関する研究

1) SFTS ウイルスに対するインターフェロンの効果

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスが引き起こす SFTS に対する治療薬や治療法はなく、現在国内の致死率は 25% を超えている。これまでに、既存の抗ウイルス薬で多くの DNA ウイルス・RNA ウイルスに対し増殖抑制効果を示すことが知られているリバビリンが SFTS ウイルスに対しても増殖抑制効果を示すことを *in vitro* 実験で確認済みである。別の抗ウイルス薬として知られる IFN (α , β , γ) の効果を調べた。IFN (α , β , γ) のいずれも SFTS ウイルスの増殖を抑制し、IC₉₀ 値は Vero 細胞でそれぞれ 29U/ml, 24U/ml, 12 μ g/ml であった。また細胞毒性効果はわずかであった。リバビリンとの併用ではウイルスの増殖抑制において有意な相乗効果が認められた。リバビリンのみでなく IFN との併用が SFTS の治療や発症予防に有効である可能性がある。[下島昌幸, 福士秀悦, 谷英樹, 谷口怜, 福間藍子, 西條政幸]

2) 継代による SFTS ウイルスの性状変化と中和抗体測定への応用

SFTS ウイルスは培養細胞に明瞭な細胞変性効果 (CPE) を示さず、力価の測定には免疫染色や定量 RT-PCR などの特定の試薬や機器、煩雑な操作が必要である。Vero 細胞を用いて SFTS ウイルス (original) を 50 回継代したところ、比較的明瞭な CPE を示す SFTS ウイルスが得られたので、その *in vitro* における性状を解析し、プラーク数減少に基づく中和抗体価の測定への応用を検討した。継代した SFTS ウイルスはプラークを形成したため、プラーク純化により p50-2 クローンを得た。p50-2 クローンは original よりも Vero 細胞で速い増殖速度を示し、この性状は 3 分節のゲノムのうち M 分節における変異によりもたらされて

いた。M 分節は糖蛋白質 GP をコードしているが、p50-2 クローンの GP は original と比較し 4 アミノ酸変異を有すること、あまり低くない pH でも Vero 細胞を融合させられること、この性状が GP の 962 番目のアミノ酸によりもたらされていることが判明し、GP の基礎的な性状解析に役立つ情報と考えられた。また p50-2 を用いたプラーク数減少に基づく中和抗体価は original を用いたフォーカス数減少法に基づく中和抗体価と相関があり、p50-2 を用いることにより迅速で安価な中和抗体の測定が可能になると考えられた。[下島昌幸, 福士秀悦, 谷英樹, 谷口怜, 福間藍子, 西條政幸]

3) 若齢および高齢マウスにおける重症熱性血小板減少症候群ウイルスの感染感受性の解析

SFTS は新規のブニヤウイルス (SFTS ウイルス: SFTSV) による致死率の高い感染症である。SFTS 患者は発熱や消化器症状を呈し、血液検査では血小板減少と白血球減少が認められる。SFTS 患者のほとんどが高齢者であることから、SFTS の重症化因子として、「高齢」が挙げられている。SFTSV を若齢 (8 週齢) および高齢 (半年齢) のマウスに接種し、齢によって SFTSV 感染に対する感受性が異なるかどうか検討した。半年齢マウスでは、8 週齢と比較し SFTSV 接種後の白血球、リンパ球減少および、脾臓における病理組織学的変化が顕著であり、血中ウイルスが比較的長期に維持されることを明らかにした。このことから、高齢になるにつれて SFTSV に対する感染感受性が増強すると考えられた。また、半年齢マウスは、薬剤等の抗ウイルス効果を評価するための感染動物モデルとして利用できると考えられた。[福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 谷口怜, 福間藍子, 下島昌幸, 西條政幸; 永田典代, 岩田奈織子 (感染病理部)]

4) リアルタイム PCR による SFTS 診断法の開発

2013 年 3 月以降、全国の地方衛生研究所等においてコンベンショナル PCR により SFTSV 検出法が採用されてきた。一方、リアルタイム PCR 法を用いた SFTSV 遺伝子検出は、SFTSV の感染の有無のみならずウイルス RNA を定量できるため、SFTS 患者の重症度、予後などの指標となり

うる。リアルタイム PCR による SFTS の診断法を確立し、これを全国の地方衛生研究所等でルーチン検査として実施できるかどうか検討するため、岡山県環境保健センター、愛媛県立衛生環境研究所、宮崎県衛生環境研究所、鹿児島県環境保健センター、山口県環境保健センターの各研究施設において、リアルタイム PCR による SFTSV 検出法の感度および、従来のコンベンショナル PCR との比較検討を行った。スタンダード RNA を用いた検討では、いずれの研究施設においても 10 コピー/reaction 以上の RNA を検出し、高感度に SFTSV を検出できた。また、リアルタイム PCR 法によりコンベンショナル PCR と同等あるいは、それ以上の高い感度でウイルス RNA の検出が可能であった。臨床検体を用いた比較検討では、尿検体等、RNA コピー数の少ない検体を用いた場合に、コンベンショナル PCR の結果との相違がみられたが、血清を用いた場合は結果がほぼ一致した。これらの結果から、リアルタイム PCR 法は SFTSV 検出のルーチン検査として有用であると考えられた。M セグメントをターゲットにしたリアルタイム PCR ではコンタミネーションチェック用 probe のシグナルが非特異的に検出されることがあった。今後、この probe の配列の改良等が必要である。[福士秀悦、下島昌幸、吉河智城、谷英樹、福間藍子、西條政幸；調恒明、戸田昌一、岡本玲子、村田祥子、本永恭子（山口県環境保健センター）；岸本寿男、濱野雅子（岡山県環境保健センター）；四宮博人、菅美樹（愛媛県立衛生環境研究所）；竹井正行、町野太朗（宮崎県衛生環境研究所）；福盛順子、御供田睦代（鹿児島県環境保健センター）]

5) SFTS の実験室診断法としてのウイルス抗原検出法の開発に関する研究

重症熱性血小板減少症候群ウイルス (SFTSV) で高度に保存されている核蛋白質を認識するモノクローナル抗体を作製し、この抗体を用いたウイルス抗原検出 ELISA 法を開発した。作製された抗体は、他の近縁のフレボウイルスには反応性を示さず、SFTSV 特異的な反応性を示した。SFTS

疑い患者の急性期血清について、ウイルス抗原検出 ELISA 法による抗原検出を行なった結果、陽性を示した 27 検体はいずれも定量 RT-PCR 法による 10^5 コピー/mL 以上のウイルス RNA を含むことが示された。血中のウイルス量は SFTS の予後と関連することが報告されていることから、本法によるウイルス抗原検出は診断に有用だけでなく、重症度や予後を評価する指標になりうることを示唆された。[福間藍子、福士秀悦、吉河智城、谷英樹、緒方もも子、谷口怜、下島昌幸、西條政幸；森川茂（獣医科学部）]

6) 重症熱性血小板減少症候群ウイルスの細胞侵入機構の解析

重症熱性血小板減少症候群ウイルス (SFTSV) の細胞侵入に関しては、昨年度までにエンベロープ蛋白質遺伝子欠損水疱性口内炎ウイルス (VSVΔG) に SFTSV のエンベロープ蛋白質 (GP) を外套したシュードタイプウイルス (SFTSVpv) を作製し、様々な哺乳動物細胞に高い感染価で感染することを明らかにした。また、pH 依存的な細胞侵入および各種 C 型レクチン (DC-SIGN, DC-SIGNR, LSECtin) が細胞侵入効率の増強に関与していることを明らかにした。2014 年度は、コレステロールから生合成される 25-hydroxycholesterol (25-HC) を用いて SFTSV に対する感染阻害効果を検証した。その結果、25-HC 存在下では SFTSV の増殖が抑制されるとともに、SFTSVpv の細胞侵入も阻害された。感染細胞の細胞融合も阻害されたことから、25-HC はエンドソーム内での膜融合を阻害することでウイルスの増殖を抑制していると考えられた。[谷英樹、下島昌幸、福士秀悦、谷口怜、福間藍子、吉河智城、緒方もも子、西條政幸；森川茂（獣医科学部）]

7) 重症熱性血小板減少症候群ウイルスの感染中和抗体開発に関する基盤研究

重症熱性血小板減少症候群ウイルス (SFTSV) の感染防御の一つとして、感染を中和できるような抗体製剤の開発が考えられる。これまでの私たちの解析で回復期患者血清中には、感染中和抗体

が存在することが明らかとなっており、この抗血清はマウスモデルにおける SFTSV の感染を防御できることも報告されている。私たちはこれまでに、SFTSV の HB29 株の GP に対するモノクローナル抗体を作製し、この抗体が株間に影響せず間接蛍光抗体法および ELISA 法にて特異的に反応することを明らかにした。しかしながら、シュードタイプウイルスの感染中和を評価したところ、HB29 株由来の GP を外套したシュードタイプウイルスおよび SFTSV HB29 株では強く感染を中和するものの、他の日本株由来の GP を外套したシュードタイプウイルスおよび他の SFTSV には弱い中和活性しか認められなかった。感染中和に関する抗体認識部位は株間でも違いがあるほど特異性が高いことが予想された。[谷英樹, 福間藍子, 福士秀悦, 谷口怜, 吉河智城, 緒方もも子, 下島昌幸, 西條政幸]

8) 重症熱性血小板減少症候群ウイルスに対する T-705 の動物モデルでの評価

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は、死亡率が高く極めて予後不良の感染症であるが、現在までワクチンや効果的な治療薬は開発されていない。昨年度、抗ウイルス薬の候補として富山化学工業の T-705 を用いて SFTSV に対する *in vitro* での抗ウイルス効果を検証した。2014 年度は、インターフェロン受容体ノックアウトマウスを用いて、*in vivo* での効果の評価したところ、同じ RNA 複製阻害剤であるリバビリンに比較して T-705 は、より強くウイルスの複製を阻害することが明らかとなった。病理解析を行ったところ、T-705 投与群ではウイルスの抗原は全く検出されず、各臓器の炎症像もウイルス感染マウスでは、リンパ球の壊死などヒトと同様の SFTS 様の症状が見られるのに対し、T-705 投与群では全く見られず正常であった。また、ウイルス感染後の体重減少等の病状が現れてから T-705 を投与しても、マウスの生存率は非常に高く、治療効果を有することも明らかとなった。[谷英樹, 福間藍子, 福士秀悦, 吉河智城, 谷口怜, 緒方もも子, 下島昌幸, 西條政幸; 岩田奈織子, 佐藤由子, 鈴木忠樹, 永田典代,

長谷川秀樹 (感染病理部); 宇田晶彦, 森川茂 (獣医科学部); 米納孝, 古田要介 (富山化学工業)]

9) 重症熱性血小板減少症候群ウイルスのミニゲノムシステムの構築

重症熱性血小板症候群 (SFTS) ウイルス (SFTSV) は 2011 年に中国で同定された新規フレボウイルスである。ウイルスゲノムの ORF 部にレポータータンパク質ゲノムを挿入したミニゲノムシステム、あるいはリバーシジェネティクスシステムを構築することは SFTSV に対する抗ウイルス薬の探索やウイルスの転写複製機構の解析を容易にする。SFTSV の遺伝子である S, M, L 分節を polymerase I promoter 下流に配したプラスミドを作製し、その ORF 部にレポータータンパク質ゲノムを挿入した。これらのプラスミドを転写複製に必須と考えられる L, N タンパク質発現プラスミドとともに哺乳類細胞へ導入した結果、レポータータンパク質の発現が観察された。L タンパク質に変異が導入された SFTSV におけるウイルス遺伝子の転写複製効率の変化を本系を用い観察した。今後本系をもとに抗ウイルス薬の探索、ウイルス構成タンパク質間の相互作用の解析、リバーシジェネティクスシステムの構築をおこなっていく予定である。[谷口怜, 吉河智城, 福間藍子, 谷英樹, 緒方もも子, 福士秀悦, 下島昌幸, 西條政幸]

2. プテロパインオルソレオウイルスに関する研究

1) プテロパインオルソレオウイルスに対するリバビリンおよびインターフェロンの効果

近年、コウモリが宿主と考えられるプテロパインオルソレオウイルス (PRV) によるヒトの呼吸器疾患が東南アジアで相次いで報告されている。この中にはインドネシアより日本に帰国後に感染が判明した事例もある。PRV 感染症に対する治療法や予防法がないため、既存の抗ウイルス薬であるリバビリンおよびインターフェロン α の PRV に対する効果を調べた。いずれも Vero 細胞において PRV に対し増殖抑制効果を示し、 IC_{90} 値はそれぞれ 369 μ M, 39 U/ml であった。併用による

相乗効果も認められた。PRV 感染症に対する治療法、予防法になると期待される。[下島昌幸, 福士秀悦, 西條政幸; 江川和孝 (岐阜大学)]

2) フィリピンのコウモリから分離されたプテロパインオルソレオウイルスの疫学的研究と性状解析

近年東南アジアを中心に急性呼吸器症状を呈した患者からプテロパインオルソレオウイルス (PRV) が分離されている。自然宿主はコウモリであると考えられるが, PRV のコウモリにおける感染実態は詳細は明らかにされていない。そこで本研究では 2013 年にフィリピンで採材されたコウモリの咽頭スワブから分離された PRV に対する血清学的調査を行い, また, この PRV の遺伝子全塩基配列を決定し, ウイルス性状を解析した。これらのコウモリの多くは PRV に対する中和抗体を有していた。また, この PRV の遺伝子解析の結果, 本株はフィリピン固有の株であるものの, 最も多様性のあると考えられる cell attachment protein の配列は, インドネシアからの帰国者であり, かつ, 呼吸器感染症を呈した患者から分離された Miyazaki-Bali/2007 株や香港分離株と高い相同性を示した。性状解析からは Miyazaki-Bali/2007 株とは血清学的に交叉するものの dsRNA の泳動像は異なり, 哺乳類細胞における増殖性の違いも観察された。[谷口怜, 吉河智城, 福間藍子, 谷英樹, 緒方もも子, 福士秀悦, 下島昌幸, 西條政幸; 江川和孝 (岐阜大学, ウイルス第一部); 宇根有美 (麻布大学); 久和茂 (東京大学); 堀本泰介 (東京大学); 大松勉 (東京農工大学); 前田健 (山口大学)]

3. エボラウイルスに関する研究

1) 西アフリカでのエボラウイルス流行株に対するリアルタイム PCR 法の検出感度の検討

2014 年西アフリカで流行したエボラウイルス病はザイール株であるが, 従来報告されていた株と配列がわずかに異なる。そこで, 西アフリカ流行株の配列情報をもとに作製された L 遺伝子 DNA スタンダードをもとに従来のリアルタイム PCR 法で検出可能か否かについて検討した。さら

に西アフリカ流行株に特異的なリアルタイム PCR 系も確立し, 有用性を評価した。その結果, 従来のリアルタイム PCR 法で西アフリカ流行株は十分に検出可能であることが判明した。また, 西アフリカ流行株に特異的なリアルタイム PCR 系と従来のリアルタイム PCR 法とで検出感度に差が見られず, 従来法のリアルタイム PCR 法で十分に対応できることが判明した。[谷口怜, 吉河智城, 福間藍子, 谷英樹, 緒方もも子, 福士秀悦, 下島昌幸, 西條政幸]

4. 動物由来新興ウイルスの血清診断法と感染初期過程に関する研究

1) MERS コロナウイルスに関する研究

中東呼吸器症候群 (MERS) は 2012 年にサウジアラビアで最初に報告された, 新種のコロナウイルス (MERS-CoV) による感染症である。MERS-CoV のヒトへの感染リスクを評価するためには, ウイルスの自然宿主動物を同定し, ヒトへの感染経路を解明しなければならない。しかし, これまでのところ調査された地域, 動物種は限られており, ウイルスの分布が中東地域に限局するのか, また, ウイルスがどのように自然宿主動物からヒトへ伝播するのか, その経路は今でも不明な点が多い。本研究では, MERS-CoV の感染性を解析するためのツールとして, MERS-CoV の spike (S) を被った VSV シュードタイプ (MERSpV) を作製した。MERS-CoV のレセプターであるジペプジジルペプチダーゼ 4 (DPP4) に着目し, ラットの DPP4 がどの程度 MERS-CoV のレセプターとして機能するか否かを, MERSpV を用いて検討した。ラット DPP4 はレセプターとして機能せず, MERS-CoV が感染するためにはラット DPP4 の複数のアミノ酸置換必要であることを明らかにした。[福士秀悦, 福間藍子, 谷英樹, 谷口怜, 下島昌幸; 須田遊人 (東京大学, ウイルス第一部)]

2) 「顧みられない動物由来感染症, イシククル (Issyk-kul) 熱」の対策及び検査法・治療法の確立に関する研究

イシククル熱は発熱, 頭痛, 筋肉痛を主徴とす

る、ダニあるいは蚊媒介性のイシククルウイルスによる感染症で、中央アジア(タジキスタンなど)で患者が報告されている。2011年、国内で採取されたコウモリマルヒメダニからイシククルウイルスと近縁なウイルスが分離され、国内にも類似ウイルスが常在する可能性が示唆された。イシククルウイルスはクリミア・コンゴ出血熱ウイルスと同じブニヤウイルス科ナイロウイルス属に分類される。このため、イシククルウイルスおよび近縁のウイルスがヒトに重篤な感染症を起こす可能性も否定できない。今回分離されたウイルスがヒトに感染性を示すのか、また、日本にどの程度分布しているのか明らかにする必要がある。本研究では、国内のダニおよびイシククル様ウイルスの分子疫学を行う手法を確立するため、リアルタイムPCRによる遺伝子検出法を確立した。またELISAによる抗体検出法を確立した。[富士秀悦, 下島昌幸; 須田遊人(東京大学)]

II. ポックスウイルスに関する研究

1. 痘そうワクチン LC16m8 株を土台としたリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス, 重症熱性血小板減少症候群ウイルスに対するワクチン開発

細胞培養痘そうワクチンの製造承認株であるワクチニアウイルス LC16m8 株は、ワクチンとしての免疫原性を維持しつつ安全性の非常に高いワクチン株である。当部ではワクチニアウイルスの遺伝子組み換え系を既に確立した。そこで本研究ではこの株の長所を生かして、一類感染症の一つであるラッサ熱を起こすラッサウイルスを含むアレナウイルスのプロトタイプであるリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV), および2013年に初めて国内での発生が確認された重症熱性血小板減少症候群ウイルス(SFTSV)感染症への効果的なワクチンの開発を行っている。2014年度はLCMV, そしてSFTSVの膜表面抗原であるGPC, 核抗原であるNP, N, そして膜裏打ち抗原であるZといった抗原を単価または複数価発現する組換えワクチニアウイルス(recVac)の作製を行い、また組換えの際に必要な選択マーカーを取り除いた最終型の

recVacの作製に成功した。特にLCMVのGPC, N, Zをすべて発現するrecVacを感染させた細胞の培養上清中には、GPCをNP遺伝子が培養上清中で挙動を同じくしていることが免疫沈降による結果より明らかとなり、LCMVのVLPがrecVac感染細胞から産生されていることが明らかにされた。今後は作製したrecVacのワクチンとしての効果を、マウスを用いて評価する予定である。[吉河智城, 山田壮一, 藤井ひかる, 原田志津子, 津田美穂子, 福井良子, 福士秀悦, 谷英樹, 福間藍子, 谷口怜, 緒方もも子, 下島昌幸, 西條政幸; 森川茂(獣医科学部); 柴村美帆(東京大学); 大村夏美(早稲田大学)]

2. BAC (Bacterial Artificial Chromosome) システムを用いた組換えワクチニアウイルス作製法の確立

ワクチニアウイルスを土台とした組換えワクチンの開発速度を上げるためには、組換えワクチニアウイルスの作製法をより簡便に行えるようにすることが望まれる。そこでLC16m8株をBACにクローニングし大腸菌に保持させることで、大腸菌の遺伝学を利用して簡便に組換えLC16m8の作製を可能とすることを目指した。まず、BACを構成するための必須遺伝子と薬剤耐性遺伝子を保持するプラスミドpBeloBAC11を土台として、ワクチニアウイルスと相同性を持つ領域を組み込んだプラスミドpVAC-BAC11を作製した。次にこれを用いてBACの必須遺伝子を組み込んだ組換えLC16m8(m8-BAC)を作製した。現在約30クローンのm8-BACのクローニングに成功している。今後はこれらのm8-BACを細胞に感染させた後にウイルスゲノムを回収し、このゲノムを用いて大腸菌をトランスフォーム、薬剤選択により、LC16m8のゲノムがクローニングされたBACを保持する大腸菌の作出を行う予定である。[吉河智城, 山田壮一, 藤井ひかる, 原田志津子, 津田美穂子, 福井良子, 福士秀悦, 谷英樹, 福間藍子, 谷口怜, 緒方もも子, 下島昌幸, 西條政幸; 森川茂(獣医科学部); 柴村美帆(東京大学), 大村夏美(早稲田大学)]

III. フラビウイルスに関する研究

1. デングウイルスに関する研究

1) 国内感染デング熱患者から検出されたデングウイルスゲノム全長の解析

2014年夏から秋にかけて約70年ぶりにデングウイルス国内流行が確認され、その流行では162例の国内感染デング熱患者が報告された。患者検体から同定されたウイルスE蛋白質領域の塩基配列解析から、この時期に少なくとも2種類(Yoyogi株およびShizuoka株)のデングウイルス1型による国内感染が発生していたことが判明した。しかしE領域はウイルスゲノム全体のわずか14%であり、残りの部分の配列を決定することで新たな知見が得られる可能性がある。そこで推定感染地の異なる6例(Yoyogi株5例およびShizuoka株1例)の患者検体からウイルスゲノム全長の塩基配列を決定し解析した。Yoyogi株5株のE配列はすべて同一であったが、そのうち2株はE以外の領域に各々2ヶ所、他のYoyogi株とは異なる塩基配列を有していた。これら2株は推定感染地が千葉県と静岡県 of 患者に由来するものであった(他の3株の推定感染地は都内)。さらに1株(兵庫県で分離されたHyogo株)は1ヶ所アミノ酸配列の差異を伴うことが明らかとなった。以上より、都内から離れた推定感染地での患者に由来するウイルスは、継代によりゲノムが変化し始めている可能性が示唆された。Shizuoka株とYoyogi株(都内)間での塩基配列の同一性は98.1%であり、アミノ酸配列の差異は18ヶ所(約0.5%)であった。[田島茂, 小滝徹, 中山絵里, モイメンリン, 谷ヶ崎和美, 池田真紀子, 柴崎謙一, 高崎智彦]

2) デングウイルスのデータベース構築

デングウイルスの塩基配列データベース構築のため、私たちが診断したデング熱患者検体に含まれるデングウイルスの全ゲノム配列を解析した。2013~2015年の検体のうち、デングウイルスの膜蛋白質を標的としたリアルタイムRT-PCRにおけるCt値が30未満の46検体について条件検討を行った。血清から異なるRNA抽出キットにおいてRNAを抽出し、抽出したRNAを使用して

RNA-seq解析を実施した。データ解析にはCLC Genomics Workbenchおよび病原体ゲノム解析センターにて開発したMePIC, VirusTAPを使用した。デングウイルスには1~4血清型が存在するが、リアルタイムRT-PCRでは1つの血清型しか検出できなかった検体において、次世代シーケンスを用いた場合は異なる血清型に属すデングウイルスのシーケンスリードが得られ、複数の血清型のウイルスに重感染している可能性が示された。また、これまでに解析が終了した24検体のうち、12検体についてはデングウイルスの全ゲノム配列をほぼ決定することができた。一方、宿主ゲノムに由来するリードの割合が高く、ウイルスゲノムを効率よく検出することができない検体も存在した。そこで、患者血清8検体において、血清から抽出したウイルスRNAをRT-PCRによって4断片に分けて増幅し、増幅産物を用いてライブラリーを作製し、次世代シーケンサーで解析した。その結果、RNA-seq解析に比較して、効率良くデングウイルス特異的なリードが得られた。今後、詳細な解析を実施する。[中山絵里, 田島茂, 小滝徹, 西條政幸, 高崎智彦; 加藤健吾, 山下明史, 関塚剛史, 黒田誠(病原体ゲノム解析センター)]

3) NS1抗原検出ELISAキットおよび簡易イムノクロマト法を用いた尿検体におけるデングウイルスNS1抗原検出

デングウイルス非構造NS1タンパクは、デング熱の検査マーカーとして、急性期の診断に有用である。ルーチンNS1抗原検査では、血清検体が用いられているが、出血症状が顕著な患者およびフィールドにおいては採血が困難な場合もある。本研究では尿検体を用いたNS1抗原検査アッセイ法を構築し、本アッセイ法の実験室診断における有用性を検討した。私たちは、ELISA法および簡易イムノクロマト法にてデング熱患者血清検体および尿検体のNS1検出率を評価した。ELISA法は、血清中のNS1抗原を高感度で検出可能であった。一方、尿中のNS1抗原検出率は血清よりやや低かった。ELISA法およびイムノクロマト法のいずれにおいてもほぼ同等の検出率で尿中

の NS1 抗原が検出された。以上の結果により、NS1 抗原簡易キットにて尿中の NS1 抗原を検査することが可能で、尿中 NS1 抗原検出も実験室診断として有用であることを確認した。[モイメンリン、齋藤悠香、谷ヶ崎和美、高崎智彦]

4) デングワクチン評価のためのモデル動物の構築

本研究課題では、デング熱ワクチン評価のためのモデル動物開発を目的とする。私たちは、これまでにデングウイルス感染に対し高感受性を示したマーマセツトがデングウイルス感染症モデルとして有用であることを証明した。また、マヒドン大学との共同研究を通じてマヒドン大学で開発された弱毒化生ワクチンにてマーマセツトのワクチン有効・安全性評価モデルとしての有用性を検討した。コモンマーマセツトに DENV-2 を接種後、126 週～41 週間の間隔を開けて DENV-1 を接種し、再感染接種後に2週間後の臓器を採取して病理組織学的検討を行った。また、この間に血液を経時的に採血して、Real-time PCR によるサイトカイン等の発現解析および臓器の肝臓、脾臓、腎臓など各臓器の病理学的解析を実施した。その結果、肝・脾の細胞への感染を伴い、炎症性反応を示唆する所見が出現した。肝の変化は、感染後は肝細胞の腫大、肝実質への炎症性細胞浸潤がウイルス感染の程度と炎症の反応性変化の程度で変化が確認された。肝細胞の腫大はウイルス感染により破壊された肝細胞の再生による所見で、肝実質への炎症性細胞浸潤は破壊された細胞の処理の反応性変化が確認された。126～92 週後に再感染した群で炎症性細胞浸潤が高度であった。41 週後に再感染した群では、炎症性細胞浸潤が軽度であった。また、デングウイルス 1 型の臨床分離株の中から、点状出血を発症させるウイルス株を見出した。また、国内デング熱流行の原因ウイルスとなったデングウイルス 1 型を感染させる実験を実施し、現在解析中である。[モイメンリン、高崎智彦、白井顕治、林昌宏、倉根一郎、網康至、須崎百合子（動物管理室）、鈴木隆（国立病院機構相模原病院）]

2. 日本脳炎に関する研究

1) 遺伝子型 V 型日本脳炎ウイルスに対する日本脳炎ワクチンの中和効果

不活化および弱毒日本脳炎ワクチンはいずれも遺伝子型 III 型株の日本脳炎ウイルス (JEV) から製造されている。最近、中国と韓国において *Culex* 属の蚊より V 型の JEV が約 60 年ぶりに同定された。V 型はこれまでに分離されたのが 2 株と非常に少なく、その性状に関する情報もほとんどない。本研究ではこの V 型株に対する国産の日本脳炎ワクチンが誘導する中和効果を調べた。2 種類の不活化日本脳炎ワクチン参照品（北京株由来ワクチン: lot 106-2009VC および中山株由来ワクチン: lot 101-2004）を希釈後、マウス (ddY 系統, 4 週齢) に 1 週間間隔で 2 回接種した。初回免疫から 2 週間後、2 か月後および 4 か月後に採血しプール血清を得て、プラーク減少法 (PRNT) による中和試験を行った。中和試験用攻撃ウイルスとしては V 型株 1 株 (Muar 株) の他にワクチン株 (III 型) 2 株, I 型株 11 株, III 型株 3 株を使用した。いずれの血清を用いた場合にも、I 型 - III 型間では中和力価に差異は認められなかった。一方 V 型では I, III 型に比べ明らかに中和力価が低かった。使用した各攻撃ウイルスの E 遺伝子の塩基配列を決定しアミノ酸配列を比較したところ、ワクチン株 - I 型株間での差異が 1.6~2.4%、ワクチン株 - III 型株間では 0.8~1.6%であった。一方ワクチン株 - V 型 Muar 株間では対北京株で 8.2%、対中山株で 8.8%と差異が大きかった。以上より、国内で生産されている III 型由来不活化ワクチンは V 型に対し、I, III 型に対する効果に比べ効果が弱いことが明らかとなった。このような結果となった理由としては、I 型 III 型間に比べ V 型 III 型間での E 蛋白質の相同性が低いことが考えられた。[田島茂、谷ヶ崎和美、高崎智彦]

2) 日本脳炎ウイルスの神経侵襲性決定に関与する炎症性サイトカインの解析

日本脳炎の発症機構を解明するために、日本脳炎ウイルスの病原性決定において重要であり株間で差が多く確認されている神経侵襲性に注目し、

ウイルスの神経侵襲性を決定する宿主側要因についてマウスを用いて解析した。神経侵襲性の低い株を感染させたマウスでは血液脳関門の透過性に変化はなくウイルスの脳への侵入も極めて少なかった。炎症系サイトカインおよびウイルスの脳への侵入に関与すると考えられているコラーゲン分解酵素 (MMP) の発現についても変化は見られなかった。これに対し、神経侵襲性の高い株を感染させた場合では血液脳関門の透過性が上昇しており、脳へのウイルス侵入も見られた。炎症系サイトカイン、MMP も上昇していたことから日本脳炎ウイルスの発症・重症化においても MMP が重要な因子の 1 つである可能性が示唆された。[林昌宏, 山口幸恵, 伊藤 (高山) 睦代, 垣内五月, 田島 (白鳥) 茂, 高崎智彦, 倉根一郎, 渡邊治雄, 西條政幸]

3. その他のフラビウイルスに関する研究

1) サクロフェニルのフラビウイルス増殖抑制効果

デングウイルス感染症は熱帯・亜熱帯地域を中心に毎年流行が繰り返されている。デング熱患者は世界的に見ても増加傾向にあり、その対策は急務であるが、4種の血清型ウイルスすべてに対し効果を有するワクチンの開発は難しく、いまだ開発途上にある。また近年ではデングウイルスの増殖阻害活性を持つ薬剤の探索・合成も活発に行われている。私たちは、長年排卵誘発剤として臨床使用されている薬剤サイクロフェニル (CF) がデングウイルスおよび同じフラビウイルスに属する日本脳炎ウイルスに対する増殖抑制効果を有することを見出した。デングウイルス 2 型

(D2/Hu/OPD030NIID/2005 株) を Vero 細胞に感染させた後 10 μM CF 含有液体培地で培養し、その培養上清中の感染性ウイルス力価を測定したところ、化合物非添加の場合の約 1000 分の 1 であった。次に同ウイルス株を用いて CF の 50% 増殖抑制濃度 (EC_{50}) を算出したところ、感染後 1 日目から 4 日目までの各点において 1.0~3.2 μM の範囲内であった。また日本脳炎ウイルス 2 株

(Beijing-1 株および Mie/41/2002 株) を用いて EC_{50}

を調べたところ、Beijing-1 株では感染 3 日目で 9.8 μM 、Mie/41/2002 株では感染後 2 日目で約 10~20 μM であった。XTT アッセイにより Vero 細胞に対する CF の細胞毒性 (CC_{50}) を調べたところ 93.7 μM であった。以上より、CF がフラビウイルスに対し増殖抑制効果を示すことが明らかとなった。[田島茂, 高崎智彦; 間陽子 (理化学研究所)]

2) 抗ウエストナイルウイルスヒト型モノクローナル抗体の感染防御能の評価

日本脳炎ワクチン非接種者の末梢血単核球から、誘導し ISAAC (ImmunoSpot Array Assay on a Chip) 法によりウエストナイルウイルスに反応するヒト型モノクローナル抗体 3 種類を作製した。これらのヒト型モノクローナル抗体に関して、その中和抗体価およびマウスにおける防御能を評価した。その結果、ウエストナイルウイルス (NY 株) に対して有意な中和活性を示し、マウスを用いた受動免疫実験でも一定の防御効果を示した。[高崎智彦, 中山絵里; 正木秀幸 (近畿大学医学部); 小澤龍彦, 岸裕幸, 村口篤 (富山大学大学院医学薬学研究部)]

IV. トガウイルスに関する研究

1. チクングニアウイルスに関する研究

3) 輸入患者から分離したチクングニアウイルスの系統樹解析

日本では 2006 年から 2014 年の間に 64 例のチクングニア熱輸入患者が報告されている。私たちは 64 例のうち 37 例をウイルス学的検査で確定診断し、10 株のウイルスを分離した。チクングニアウイルスはアジア型、西アフリカ型、東・中央・南アフリカ (ECSA) 型の 3 つの遺伝子型に分類される。輸入患者から分離されたウイルス株の膜蛋白質をコードする遺伝子を RT-PCR によって増幅し、増幅産物をダイレクトシーケンシングまたはベクターにクローニングした後にシーケンシングを行った。また、一部の臨床分離株については次世代シーケンサーを用いて全ゲノム配列を決定した。2013 年 12 月にカリブ海のセント・マーチン

島でチクングニア熱の国内流行が報告され、その後すぐにカリブ海諸国およびアメリカ合衆国でチクングニア熱流行が広がった。2014年に日本でチクングニア熱と診断された患者の中にもカリブ海諸国からの帰国者が含まれ、トンガ、ドミニカから帰国したそれぞれの患者検体からもチクングニアウイルスが分離された。分離されたウイルス2株の膜蛋白質の遺伝子配列を決定し、分子系統学的解析を実施した。2株ともアジア型に属し、セント・マーチン島の分離株と近縁であった。また、2012年に私たちがフィリピンから帰国した患者検体から分離したウイルスと近縁であったことから、カリブ海諸国で流行しているウイルスはフィリピンから持ち込まれた可能性があることが示唆された。[中山絵里, 小滝徹, 高崎智彦; 加藤健吾, 山下明史, 関塚剛史, 黒田誠 (病原体ゲノム解析センター); 糸川健太郎 (昆虫医科学部)]

4) チクングニアウイルス臨床分離株のマウスにおける病原性解析

2006年から2014年の間に輸入患者から10株のチクングニアウイルスを分離した。野生型C57BL/6マウスを用いたチクングニア熱のマウスモデルが報告されているが、これらの臨床分離株は野生型マウスに対して病原性を示さなかった。そこで、インターフェロン受容体複合体を構成するIFNAR1を欠損させたノックアウトマウスに臨床分離株を感染させ、ノックアウトマウスにおける臨床分離株の病原性解析を試みた。チクングニアウイルスはアジア型、西アフリカ型、東・中央・南アフリカ (ECSA) 型の3つの遺伝子型に分類され、ヒトおよび野生型C57BL/6マウスにおいてはECSA型のウイルスの病原性が高いことが報告されている。私たちはECSA型とアジア型に属す複数のウイルスをそれぞれIFNAR1マウスに感染させ、各感染マウスの症状を観察し、組織中のウイルス力価を測定した。ECSA型においてもアジア型においても感染マウスは感染2~3日で致死的症状を示した。また、ノックアウトマウスにおける症状はヒトにおけるチクングニア熱の症状

と大きく異なり、ヒトのチクングニア熱の動物モデルとしては使用することができなかった。また、組織中のウイルス力価も遺伝子型間で違いが認められなかった。次に、マウス組織で効率良く増殖可能な変異がウイルスに挿入されることを期待して、ノックアウトマウスでウイルスを繰り返し継代した。今後、ノックアウトマウスで継代したウイルスについて、野生型C57BL/6マウスにおける病原性解析を実施する。[中山絵里, 小滝徹, 高崎智彦; 河合康洋 (動物管理室); 鈴木忠樹 (感染病理部)]

5) チクングニア熱の霊長類モデル開発

チクングニア熱の病態解析およびワクチン評価を行う上で適した動物モデルは未だ確立されていない。そこで、私たちは新世界ザルに属するマーモセットに着目し、そのチクングニアウイルス (CHIKV) に対する感受性について検討した。その結果、CHIKV接種1日後よりウイルス血症が認められ、血液からウイルスが分離された。また接種7日後より中和抗体価の上昇が認められ、抗体価の上昇とともにウイルス血症は速やかに消失した。またCHIKV接種マーモセットに対する病理学的解析を行った結果、CHIKV接種4~21日の長期に渡り脾臓および腋窩リンパ節にウイルス遺伝子が検出された。また肝臓および脾臓において特異的抗原が検出された。これらの結果からマーモセットにおいてCHIKVの感染が成立したことが示唆された。[林昌宏, 高崎智彦, モイメンリン, 中山絵里, 藤井克樹, 伊藤 (高山) 睦代, 北浦一孝, 白井顕治, 小滝徹, 森川茂, 倉根一郎, 西條政幸; 網康至, 須崎百合子 (動物管理室); 鈴木隆二 (国立病院機構相模原病院臨床研究センター)]

6) チクングニアウイルスレプリコンの作製

チクングニアウイルスは約12kpの一本鎖+RNAウイルスである。その遺伝子には5'から非構造タンパク質、構造タンパク質がそれぞれ順にコードされている。翻訳された非構造タンパク質はウイルスおよび宿主の酵素によりプロセスされ、ウイルスの複製複合体を形成する。複製複合体の機能

を解析することはその治療法の開発につながる。ところでチクングニアウイルスの非構造遺伝子領域を用いてレプリコンを作製することにより、チクングニアウイルスの複製複合体の機能解析が可能であることがこれまでに報告されている。そこで2014年度はチクングニアウイルスのレプリコンを作製するためその設計を行った。またレプリコンを作製するためにチクングニアウイルス遺伝子のクローニングを行った。今後チクングニアウイルスレプリコンを作製し、その性状を解析する。[林昌宏, Guillermo Posadas Herrera, 伊藤(高山)睦代, 堀谷まどか, 山口幸恵, 垣内五月, 塩田(飯塚)愛恵, 高崎智彦, 西條政幸]

V. 神経系ウイルスに関する研究

1. 狂犬病ウイルスに関する研究

1) 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン国家検定法における3Rsの導入

ワクチン国家検定試験はワクチンの有効性および安全性を確認する目的で行われている。国家検定試験ではマウスやウサギ等の実験動物が使用されるものも多いが、近年動物を使用した国家検定試験を見直す動きが世界的に広がっている。狂犬病ワクチンの有効性を確認する力価試験はマウスの生死を指標としており、動物に与える苦痛が大きい。これまで、私たちは動物が苦痛を感じる期間を短縮するため、体重または症状を指標とした人道的エンドポイント導入に関する検討を行ってきた。その結果、人道的エンドポイントとして麻痺の症状を指標とするのが適当と考えられた。そこで、今年度の国家検定試験3ロットについて全身麻痺を指標とした場合の苦痛軽減効果について評価した。マウスはウイルス接種後5日目から症状を呈し始め、7から8日(平均7.6日)で全身麻痺の症状が観察され始めたが、死亡する個体が最も多かったのは11日目(平均11.7日)だった。各ロットについて苦痛の軽減効果について解析したところ、動物が苦痛を感じる期間をRB21では平均4.2日、RB22では平均4.3日、RB23では平均3.9日短縮出来ることが分かった。また、全身麻痺を示した個体

は全て死亡したことから、人道的エンドポイントを導入した場合においても、試験結果には影響を与えないことが示された。[伊藤(高山)睦代, 林昌宏, 西條政幸]

2) 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン国家検定法における統計学的解析手法の検討

狂犬病ワクチン検定試験の力価試験成績の統計学的解析としてはReed-Muench法が用いられている。その他の統計学的解析手法のひとつとしてProbit法を用いた場合における解析結果について昨年度に続き検討した。さらに、使用匹数についても検討した。[林昌宏, 伊藤(高山)睦代, 佐藤正明, 山口幸恵, 垣内五月, 堀谷まどか, Guillermo Posadas Herrera, 小瀧徹, 西條政幸]

3) 非増殖性狂犬病ウイルスベクターを用いたウイルス性出血熱ワクチンに関する研究

ラッサ熱は致死的な出血熱である。西アフリカでは流行が続いているがいまだ有効なワクチンがない。感染防御には細胞性免疫が非常に重要である事が分かっている。そこで、本研究ではラッサウイルスと同じアレナウイルスに属するリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV)のモデル系を用いてラッサウイルスの感染防御ワクチンとして、非増殖性狂犬病ウイルスベクターが有効な手段となりうるかについて、マウスを用いた解析を行っている。これまでに、このワクチンに一定の効果があることがマウスにおいて確認された。そこで次にその安全性を確認するために、哺乳マウスにワクチンベクターを脳内接種したところ、症状等は全くみられず、安全であることが確認された。[伊藤(高山)睦代, 林昌宏, 山口幸恵, 垣内五月, 堀谷まどか, 西條政幸]

4) 狂犬病ウイルスLタンパク質およびPタンパク質の性状解析に関する研究

狂犬病ウイルスのL遺伝子は狂犬病ゲノムの約半分を占め、狂犬病ウイルスLタンパク質はウイルスRNAの複製, mRNAの合成およびmRNAの修飾(キャップ付加, キャップメチル化, ポリアデニル化)を担う多機能性タンパク質とされ、Pタンパク質はLタンパクとRNP結合体を形成し、ヌクレオキャプ

シドとLタンパク質の結合の仲介や、これ以外にもインターフェロンの作用を阻害するなど様々な役割を持っていることがわかってきている。しかし、その機能についてはいまだ不明な点が多い。これらのタンパク質の機能解析を行うため、Lタンパク質およびPタンパク質の性状を街上毒株と固定毒株でそれぞれのアミノ酸配列を元に系統樹解析を行った結果、いくつかの変異が認められ、大きな2つのクラスターを形成することが示された。これらの変異と病原性の関連について解析を進めている。またLタンパク質およびPタンパク質の機能解析のためLタンパク質およびPタンパク質の一部または全部を発現する組換えバキュロウイルスを作製した。今後これらタンパク質の抗原性および相互作用を検討する。[林昌宏, 堀谷まどか, 伊藤(高山)睦代, 山口幸恵, 垣内五月, 西條政幸]

5) バキュロウイルス発現系を用いた狂犬病ウイルスG蛋白質の発現

狂犬病のGタンパク質 (RV-G) は防御免疫を誘導する主なタンパク質であり、中和抗体を誘導する唯一のタンパク質である。またRV-Gはこれまでに昆虫細胞発現系, 大腸菌発現系, 植物発現系等において可溶化および安定した三量体を形成することが難しいことが知られている。これまでにRV-Gの膜貫通領域 (TMD) を削除したトランケート型RV-GSおよび野生型RV-GLを発現するリコンビナントバキュロウイルスを作製した。またRV-Gと相互作用をすることが知られているNおよびMタンパク質を発現するリコンビナントバキュロウイルスをそれぞれ作製した。今後これらタンパク質の抗原性および相互作用を検討する。[林昌宏, Wouter van den Braak, 堀谷まどか, 伊藤(高山)睦代, 山口幸恵, 垣内五月, Guillermo Posadas Herrera, 塩田(飯塚)愛恵, 西條政幸]

2. JCポリオーマウイルスに関する研究

1) 脳脊髄液のJCウイルス検査による進行性多巣性白質脳症の診断支援および発生動向に関する臨床・疫学的解析

進行性多巣性白質脳症 (PML) は免疫不全患者

等において発生する致死的な脱髄性疾患であり、JCウイルス (JCV) によって引き起こされる。その診断では、脳脊髄液中のJCVゲノムDNAのPCR検査が有効である。平成19~24年度に引き続き、医療機関への診断支援およびサーベイランスを目的として本検査を実施した。2014年度ではPML疑い患者について計239件の検査を実施し、29検体をJCV-DNA陽性と判断した。被検者の情報をデータベースに登録し解析した。近年では自己免疫疾患や臓器移植歴等を有する患者においてPMLが増加傾向にあった。本実験室サーベイランスはPMLの発生動向の調査において有用であることが示された。[中道一生, 林昌宏, 西條政幸]

2) 進行性多巣性白質脳症に対する高精度検査技術の開発および診断への応用

進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML) の診断では、脳脊髄液中のJCVゲノムDNAのリアルタイムPCR検査が主流となっている。この検査手法は鋭敏であるが、病原性のない持続感染型JCVの混入、もしくは検体間の汚染によって偽陽性を生じる危険性を有している。そのため、JCVのPCR検査における偽陽性およびウイルス変異の有無を迅速にモニターするためのPost-hoc検査系の開発が必要であると考えた。高解像度融解曲線分析 (High-Resolution Melting analysis, HRM) 法を用いて、JCVのゲノムDNAに生じる多様な変異を迅速に識別するための検査系を確立した。本検出系を用いてPML患者の脳脊髄液DNA中に含まれるJCVの変異パターンを解析したところ、JCVゲノムに生じる変異を患者個人レベルで識別することが可能であった。また、診断後のフォローアップにおいて採取された検体中に含まれるJCVの変異をHRMによってスキャンしたところ、数ヶ月の期間を経た後でも患者特有のパターンが認められた。本検査技術は、より確実なPMLの診断や治療に貢献しうることが示唆された。[中道一生, 田島茂, 林昌宏, 西條政幸]

3. その他の研究

1) イノシシの被毛より採取されたダニにおけるウイ

ルス分離の検討

マダニ類はウイルス、細菌、リケッチア、原虫等の病原体を媒介することが知られている。またこれまでにダニ媒介性脳炎ウイルス、重症熱性血小板減少症候群ウイルス等の多くのダニ媒介性アルボウイルスが報告されている。しかしながら日本における詳細なダニ媒介性アルボウイルスの分布状況は明らかにされていない。そこで兵庫県六甲山系で捕獲されたイノシシおよびイノシシの生息域周辺から採取されたダニにおけるウイルス保有状況の調査を行った。その結果オルボウイルス属に分類されるウイルスが細胞培養・乳飲みマウスを用いたウイルス分離法によって分離され、このウイルスをダニの採集された地名からムコウイルスとした。[林昌宏, 伊藤(高山)睦代, 山口幸恵, 木下(山口)一美, 垣内五月, 堀谷まどか, 小滝徹, 高崎智彦, 西條政幸; 澤辺京子, 伊澤晴彦, 江尻寛子, 畝田龍星, 小林睦生(昆虫医科学部)]

VI. ヘルペスウイルスに関する研究

1. サイトメガロウイルス (CMV) に関する研究

1) 培養胎盤組織片でのモルモット CMV(GPCMV)感染病態解析

モルモットは、先天性感染 CMV モデル動物として有用であるが、感染経路となる胎盤におけるウイルス動態や病態に関してはほとんど明らかになっていない。これまで胎盤組織培養系構築を用いて、GPCMV の増殖や局在を解析してきた。前年度は、HCMV において、内皮、上皮及び leukocyte への指向性や中和抗体の主たる標的となることが分かっている、UL128/130/131A 遺伝子産物のホモログである GP129/131/133 遺伝子群を含む 1.6kb 領域を欠失した GPCMV (GPCMV-del) の組換え体である、蛍光タンパク発現 GPCMV (GPCMV-GFP) を感染させ、ウイルス動態を解析した。今年度は更に、それぞれを単独に欠失させた組換え GPCMV-129s, -131s, -133s, を用いてその影響を調べた。これらの組換えウイルスは全て、野生株と同様な感染像を示し、病理組織学的解析において、ウイルス抗原は、

syncytiotrophoblast, spongiotrophoblast layer 及び yolk sac 等に認められた。従って GP129, GP131, GP133 遺伝子はそれぞれ胎盤における感染には影響していないことが示唆された。[山田壮一; 井上直樹(岐阜薬科大学); 片野晴隆, 佐藤由子(感染病理部)]

2) マイクロアレイ解析により変動の見られた遺伝子の解析

GPCMV 胎盤感染により発現の上昇が認められた遺伝子 (CCNB3) と GPCMV 感染との関連を解析した。前年度は GPCMV 及び GPL 細胞 (モルモット線維芽細胞) の系を用いた解析を行ったが、モルモットの系では、抗体などの制約があるため、今年度は HCMV 及び HEL 細胞 (ヒト胎児線維芽細胞) を用いて解析を試みた。間接蛍光抗体法により、HCMV 感染 HEL 細胞においても CCNB3 蛋白発現の上昇が認められた。更に、詳細に HCMV 感染時における遺伝子及び蛋白質発現の変動を解析するため、HCMV 感染 HEL 細胞より経時的に RNA 及び蛋白質の回収を行った。また、HCMV 前初期遺伝子である IE1, 2 及び CCNB3 発現プラスミドの構築を試み、その内 IE2 蛋白の発現を western blotting により確認した。[山田壮一, 福井良子; 井上直樹(岐阜薬科大学)]

2. 単純ヘルペスウイルス (HSV) に関する研究

1) 再活性化効率評価可能な組換えヘルペスウイルス作製系の構築

現行の組換えヘルペスウイルス作製系を用いて作製した組換えウイルスは、野生株と比較して末梢感染時の病原性が低くなり、再活性化効率の評価も困難となるため、これらを保持した組換えウイルス作製系が求められる。2014 年度は本研究室が保有する末梢病原性の比較的高い HSV-1 臨床株より、プラークの形状により複数のクローンを分離、精製した。また、これらクローンについて各種培養細胞においてウイルス増殖性とプラークサイズ、シンシチウムの形成の有無について評価した。更に、各クローンのマウス脳内接種時における半数致死量を測定することで中枢神経における病原性の評価を行った。[藤井ひかる, 西條政幸]

2) HSV-1 感染時における細胞周期制御機構に関する新規ウイルス因子の探索

HSV-1 は培養細胞感染時にその細胞周期を G1/S 期や G2/M 期に停止させることが知られており、またこれに関与するウイルス因子についてもいくつか同定されている。しかし、既存の HSV-1 因子以外にも細胞周期を制御する HSV-1 因子の存在が示唆されている。そこで本研究においては細胞周期制御に関与する HSV-1 因子を新規に同定し、その制御機構を明らかにすることを目的とする。2014 年度は、候補因子発現ベクターを製作し、その 293T 細胞における発現と局在について確認した。また、293T 細胞における細胞周期モニタリング系の確立を行った。[藤井ひかる、西條政幸]

3) チミジンキナーゼ変異関連アシクロビル耐性単純ヘルペスウイルス 1 型に関する研究

アシクロビル (ACV) は HSV が発現するチミジンリン酸化酵素 (vTK) によりリン酸化される。vTK 関連 ACV 耐性株は Vero 細胞において親株と同等のウイルス増殖能を示した。しかし親株である TAS 株、5 株の vTK 関連 ACV 耐性 HSV-1 のマウス脳内接種時の LD₅₀ は、ACV に対する感受性と正の相関を示した。また、マウス角膜接種における LD₅₀ についても同様の傾向が示された。ACV 耐性株は脳内接種、末梢接種の両方の場合に病原性が低下することが確認された。[藤井ひかる；大村夏美 (早稲田大学)；山田壮一、原田志津子、吉河智城、西條政幸]

3. 水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) に関する研究

1) 薬剤耐性 VZV の迅速な診断系の開発

免疫抑制状態の水痘もしくは帯状疱疹患者の治療には抗ヘルペスウイルス薬であるアシクロビル (ACV) を用いるのだが、長期にわたる投与はしばしば薬剤耐性ウイルスの出現を招く。薬剤耐性株出現時には、早期発見により他の抗ヘルペスウイルス薬へ迅速に切り替えることが予後の決定に重要だ。薬剤耐性の診断は病変から分離したウイルスについて ACV 感受性を半数阻害濃度測定により判定する方法が用いられてきた。しかし、VZV は細胞外へ放出されるウイルスが少ないた

め、水疱からのウイルス分離は 20-43% と低く、更に同一クローンを精製することも困難である。また、CPE が出るまでに数週間要することからも、同じ α ヘルペスウイルス亜科に属する単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) と比較してウイルス分離による薬剤耐性の解析は困難である。近年、より迅速に薬剤耐性 VZV の診断を行う系として遺伝子型による判定法が登場した。しかし、本診断系は既知の薬剤耐性遺伝子型のデータベースに照合することで判定するため、報告がないものについて判定することができないという問題点がある。そこで本研究においては、これらの問題点を克服した VZV 薬剤耐性株の迅速な診断系の樹立を目指す。薬剤耐性獲得のメカニズムの一つとして、VZV のチミジンキナーゼ (TK) の ACV リン酸化能消失があげられる。即ち、VZV TK の ACV リン酸化能レベルにより薬剤耐性の有無を評価できると考えられる。2014 年度は VZV TK の ACV リン酸化能定量系を構築するにあたり、*in vitro* における VZV TK 発現系の構築を行った。[藤井ひかる；大村夏美 (早稲田大学)；山田壮一、原田志津子、吉河智城、西條政幸]

2) 組換え発現ウイルス性チミジンリン酸化酵素 (vTK) を用いた薬剤感受性試験の応用

私たちのグループは組換え発現チミジンリン酸化酵素 (vTK) を用いることによって、ウイルスを用いることなく薬剤感受性を測定する系を確立した。この系の応用としてウイルス分離の不可能なヘルペス脳炎病原ウイルスの薬剤感受性試験への臨床応用の可能性を示した。今回は水痘ヘルペスウイルス (VZV) のチミジンリン酸化酵素について、近年報告された新規の薬剤耐性に関与するとされる部位のアミノ酸変異 (G24R, T86A) について同方法で検討した。その結果、G24R の変異によって vTK は ACV 耐性を示したが、T86A では ACV 耐性を示さなかった。[佐藤正明、垣内五月、伊藤 (高山) 睦代、林昌宏、西條政幸]

Ⅶ. リケッチアに関する研究

1. リケッチア症対策の総合的研究

1) ヒトに病原性のあるリケッチア病原体の解析とリ

スク分類に関する研究

感染症法の病原体管理がリケッチア研究の国内停滞を招いている。一方、リケッチアの多様性が国内外で広がり、個々のリケッチアのリスク分類を見直す必要がある。国内外のリケッチアの多様性、特性を把握し、より適切な管理と研究環境の改善を試みた。結果、リケッチアは従来から知られる病原性が強いものから、分子生物学的解析では同グループに分類されるものの、非病原性マダニ共生体にすぎないものまで報告される。このことから、単に分子生物学的情報分類ではなく、各リケッチアの病原性、感染経路、自然界での生存様式等を総合的に評価し、必要以上の制限で研究等の停滞のマイナス面が過度にすぎないようにする適切な取り扱いルールが必要である。[安藤秀二、佐藤正明、小川基彦]

2) ダニ媒介感染症の調査研究の共通ツールの検討～マダニ形態同定用アーカイブ作成～

ダニ媒介感染症の感染源調査におけるベクターのマダニの形態同定は、生態や生息分布、感染リスク検討のため重要な要素である。病原体遺伝子検出の際も、鋳型 DNA 抽出前に形態同定が可能ならば、幼虫プール作製、マダニ遺伝子配列確認などを簡略できる。しかし、形態同定のための国内アーカイブは限られ、記録も古い。マダニの病原体検出では大量のサンプルを取り扱い、遺伝子増幅が繰り返され、コンタミネーション回避、迅速性を考慮する必要がある。このため、未経験者にハードルが高い形態同定を目的に、可能な限り各種マダニのステージごとに標本個体を収集、画像アーカイブ作成を試みた。採取自体が稀、特定の野生動物に吸着など、約2年をもつても困難な作業であったが、およそ10種について全ステージの画像を記録した。[安藤 秀二(ウイルス第一部)、角坂 照貴(愛知医科大学)、藤田 博己(馬原アカリ医学研究所)、高野愛(山口大学共同獣医学部)]

3) ラボネットワークの構築と課題に関する検討(2014年度)

ダニ媒介性細菌感染症の多角的対応目指し、従来から進めてきたリケッチア症の診断・治療ネッ

トワーク構築と課題に関する検討をベースに、地域特性の強いダニ媒介性感染症の地域ブロックごとの課題のため、地方衛生研究所、国立感染症研究所、関連研究機関と協力して、2014年度は以下の活動を継続実施した。(1)リケッチア症に対する地域特性を考慮した調査(2)複数県参加型の地域ラボネットワーク構築活動①近畿ブロック：マダニの採集体験と形態同定のための研修会、②東北ブロック：リケッチア培養技術継承のための施設間協力実習、(3)リケッチア症検査体制の現状確認更新とダニ媒介性感染症関連全体の検査体制についての確認である。[安藤秀二;岸本壽男(岡山県環境保健センター)、千葉一樹(福島県衛生研究所)、木村政明(青森県環境保健センター)、佐藤寛子(秋田県健康環境センター)、山本徳栄(埼玉県衛生研究所)、新開敬行(東京都健康安全研究センター)、赤地重宏(三重県保健環境研究所)、滝澤剛則(富山県衛生研究所)、寺杣文男(和歌山県環境衛生研究センター)、近平雅嗣(兵庫県健康生活科学研究所健康科学研究センター)、濱野雅子(岡山県環境保健センター)、島津幸枝(広島県立総合技術研究所保健環境センター)、松本道明(高知県衛生研究所)、野町太郎(宮崎県衛生環境研究所)、御供田睦代(鹿児島県環境保健センター)]

4) 国内リケッチア症の実験室診断に関する全国状況調査

リケッチア症の「つつが虫病」、「日本紅斑熱」は、感染症法で診断した医療機関の届出が義務づけられ、実験室診断確定が必須である。しかし、実験室診断の主体施設の地方衛生研究所では、人員不足や人事異動等による技術力低下で診断困難な施設が出ており、2012年度の調査では、実施施設数が半数を下回った。この結果を受け、検査法の開発、検査技術研修等を実施してきたが、2014年度、再度現状を調査・把握した。結果、両感染症とも、遺伝子診断実施施設が50%を超え、それにともない、血清または遺伝子診断が可能な施設は、54.4%となった。また、実験室診断への導入部分である医療機関からの相談窓口は、地方衛生研究所や本庁感染症担当課が担当する自治体が増加し、より専門的かつ一元

的対応が可能な体制へ移行する傾向が伺われた。

[安藤秀二;岸本壽男,濱野雅子(岡山県環境保健センター),千葉一樹(福島県衛生研究所),山本徳栄(埼玉県衛生研究所),赤地重宏(三重県保健環境研究所),寺杣文男(和歌山県環境衛生研究センター),御供田睦代(鹿児島県環境保健センター)]

5) 全国地方衛生研究所における節足動物媒介感染症の実験室診断状況

近年,新規のダニ媒介感染症について国内でも注目が集まっている。しかし,特定疾患に注目が集まるあまり,確定診断において真の原因を見逃し,重篤な事態に陥った患者があるとの情報が散見された。このことから,にわかに注目を集めた SFTS 疑い例検査時,各患者がどのようにとり扱われているか公的機関を対象に調査を行った。SFTS 検査依頼時,条件なしに常に他のリケッチア等のダニ関連感染症の検査を実施する施設は,調査 79 施設中 4 か所(5%)にとどまり,実施しない施設は 34 施設(43%)であった。調査対象期間(2013 年 1 月~2014 年 10 月),SFTS 検査(635 例)と同時にリケッチア他の検査も実施した施設(41 施設)において,リケッチア症 25 例のほか,ライム病やデング熱も確認されていた。同期間 NESID 登録の SFTS103 例を参考値とし,ダニ関連で SFTS が疑われた 635 患者の約 8 割の患者が原因不明となっている。[安藤秀二;濱野雅子,岸本壽男(岡山県環境保健センター),千葉一樹(福島県衛生研究所),山本徳栄(埼玉県衛生研究所),赤地重宏(三重県保健環境研究所),寺杣文男(和歌山県環境衛生研究センター),御供田睦代(鹿児島県環境保健センター)]

6) リケッチア・レファレンスセンター活動に関する研究(2014 年度)

リケッチア症は,発生時期や患者発生地域の集中など地域特性が強く表れる。全国の横糸となるリケッチア・レファレンスセンターの地方衛生研究所を中心とした全国共通基盤の構築を目指している。地域により,つつが虫病,日本紅斑熱,その両方,また発生時期等に差があるものの,国内での広がりやを考慮すると,いずれの地域でも同レベルで確実な検出技術を有することが望ましい。

日本紅斑熱を含む紅斑熱群リケッチアとつつが虫病オリエンチアを同時に検出できる multiplex realtime PCR について,特異性,汎用性,血清型等が混在する各地の臨床検体を用いて有効性,各施設での再現性を検討したところ,国内リケッチア症の遺伝子検出スクリーニングに有効であった。

[安藤秀二;川森文彦(静岡県環境衛生科学研究所),佐藤寛子(秋田県健康環境センター),千葉一樹(福島県衛生研究所),木村政明(青森県環境保健センター),山本徳栄(埼玉県衛生研究所),新開敬行(東京都健康安全研究センター),赤地重宏(三重県保健環境研究所),滝澤剛則(富山県衛生研究所),寺杣文男(和歌山県環境衛生研究センター),近平雅嗣(兵庫県健康生活科学研究所健康科学研究センター),濱野雅子,岸本壽男(岡山県環境保健センター),島津幸枝(広島県立総合技術研究所保健環境センター),松本道明(高知県衛生研究所),御供田睦代(鹿児島県環境保健センター),野町太朗(宮崎県衛生環境研究所),大橋典男(静岡県立大学)]

7) ダニ媒介性細菌感染症の疾患発生に係る地域特性把握のための野外調査 2014

ダニ媒介性細菌感染症の地域特性把握のための調査を各地で継続実施した。極東紅斑熱媒介種に係る宮城,福島および茨城の太平洋沿岸を中心に実施したマダニ調査では,媒介種のイスカチマダニが宮城県から再確認されたが,南部 2 県には今回も見いだせなかった。病原体 *R. heilongjiangensis* は検出されなかったが,宮城県のイスカチマダニ生息地で採集されたキチマダニから紅斑熱群の不明リケッチアが分離された。紅斑熱が散発する長崎県五島列島では,患者発生地点を含む一帯のマダニ調査に併行してツツガムシ調査をし,ベクター資料を追加・補強した。西日本で夏季に散発している恙虫の媒介種調査で,かつて四国型恙虫病の一つ馬宿病の発生記録のあった地域で媒介種トサツガムシの生息を再確認した。[安藤秀二;藤田博己,藤田信子(馬原アカリ医学研究所),角坂 照貴(愛知医科大学),門馬直太(福島県北保健福祉事務所),川端寛樹(細菌第 1 部),千

葉一樹（福島県衛生研究所），早坂大輔（長崎大学熱帯医学研究所），山本正悟（宮崎大学）]

2. リケッチア症の基礎的研究

1) リケッチア感染症の病態解明のための実験学的解析

偏性細胞内寄生性のつつが虫病リケッチア (*Orientia tsutsugamushi*, 以下 Ot) は，世界中で維持されている多くの株がマイコプラズマに汚染されている。複数の血清型を有し，病原性に差があると言われる Ot の *in vivo* マウス病態解析のため，C57BL/6 とその KO マウスで継代することによりマイコプラズマフリーの Ot を得た。うち強毒株，弱毒株の2株を用いたマウス感染実験により，体重減少，血中ならびに臓器中の Ot 量，サイトカインの動態に大きな違いが見られた。[安藤秀二；安藤匡子（鹿児島大学）；松村隆之，阿戸学（免疫部）]

2) 組換え発現リケッチア抗原タンパク質の発現と血清診断法開発への試み

日本におけるリケッチア症は国内で定められた四類感染症に属し，診断後は直ちに届出が必要な疾病で国内では主に日本紅斑熱とつつが虫病である。その他にも海外渡航者の中で外来性 *Rickettsia* spp. を起因とする輸入感染症としてのリケッチア症も存在する。これらの疾病対策における診断法の一つが患者血清を用いた血清診断法であり，間接蛍光抗体法が用いられている。本研究では病原体を扱うことなく *Rickettsia* spp. のゲノム DNA をもとに特定の部位について組換え発現タンパク質を作製することで，よりの確なリケッチア症の早期診断の実現を目指した。その研究の中で *Rickettsia* spp. の主要な外膜タンパク質である rOmpB について 6xHis 融合タンパク質を作製した。[佐藤正明，小川基彦，安藤秀二（ウイルス第一部）]

レファレンス業務

1. 行政検査

1) SFTS ウイルスに関する行政検査

今年度は約 50 件の SFTS に関する行政検査を実施した。[下島昌幸，谷口怜，谷英樹，黒須剛，福岡藍子，緒方もも子，福士秀悦，西條政幸]

2) デングウイルス，チクングニアウイルスに関する行政検査

デングウイルス，チクングニアウイルスに関する行政検査は 47 件，日本脳炎に関する行政検査は 1 件実施した。[高崎智彦，田島茂，モイメンリン，小滝徹，池田真紀子，西條政幸]

3) 日本脳炎に関する行政検査

日本脳炎に関する行政検査を 1 件実施した。

2. その他のレファレンス業務

1) デングウイルス検査キット，試薬の配布

全国 79 地方衛生研究所に，デングウイルス NS1 抗原検出イムノクロマトキットおよびデングウイルス 1 型，2 型，3 型，4 型およびチクングニアウイルス遺伝子検出試薬を配布した。それに伴い，陽性コントロール遺伝子も要望のあった地方衛生研究所に配布した。[高崎智彦，田島茂，モイメンリン，小滝徹，池田真紀子，西條政幸]

2) リケッチア臨床分離株の収集および標準抗原の分与

リケッチア関連の臨床分離株の収集を行うとともに，レファレンスセンターに血清診断用標準抗原，標準株の配布を行った。[安藤秀二，小川基彦，佐藤正明（ウイルス第一部）]

サーベイランス業務

1. リケッチアならびにクラミジアに関する検査業務

リケッチアならびにクラミジアに関する病原体診断と血清診断を，行政検査依頼以外にも，リケッチア症（つつが虫病，日本紅斑熱を含む紅斑熱群リケッチア症，発疹チフス群リケッチア症等輸入患者も含む），オウム病，Q 熱の疑い患者，また，不明疾患ならびにマダニのヒト刺咬患者のリケッチア症との関連を多数検討した。[安藤秀二（ウイルス第一部）]

品質管理に関する業務

1. 乾燥細胞培養痘そうワクチンの国家検定
2014年度は中間段階2ロットの痘そうワクチンの国家検定を実施し合格と判定した。[福士秀悦, 谷英樹, 谷口怜, 緒方もも子, 下島昌幸, 西條政幸]
 2. 黄熱ワクチンの依頼検査
2014年度は2ロット(行政47169号, 行政47419)の黄熱ワクチンの行政依頼検査を実施し, いずれも適と判定した。[モイメンリン, 小滝徹, 中山絵里, 田島茂, 高崎智彦, 西條政幸]
 3. 日本脳炎不活化ワクチンの国家検定
2014年度は34ロットの日本脳炎ワクチンの国家検定を実施し, 34ロットすべてを合格と判定した。[田島茂, モイメンリン, 中山絵里, 小滝徹, 池田真紀子, 谷ヶ崎和美, 伊藤睦代, 林昌宏, 中道一生, 高崎智彦, 西條政幸]
 4. 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定
2014年度は, 3ロット(RB21, RB22, RB23)の乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定(不活化試験および力価試験)を実施し, 合格と判定した。[伊藤(高山)睦代, 林昌宏, 佐藤正明, 小滝徹, 山口幸恵, 垣内五月, 堀谷まどか, 塩田(飯塚)愛恵, Guillermo Posadas Herrera, 西條政幸]
 5. 水痘ワクチンの検定
乾燥弱毒生水痘ワクチン国家検定40ロット及び水痘抗原国家検定1ロットを実施し, 全ロットとも合格と判定した。[原田志津子, 山田壮一, 吉河智城, 藤井ひかる, 福井良子, 西條政幸]
 6. 体外診断薬の承認前試験
クラミジア・トラコマティス体外診断薬の承認前試験1件を実施した。[安藤秀二(ウイルス第一部)]
- グループ)のための政策方針書文案を策定した。その後も3回にわたる電話会議において最終文案を確定し, 2015年2月27日に世界保健機関において公表されている。[高崎智彦, モイメンリン, 中山絵里, 田島茂, 西條政幸]
2. JICA 国際技術研修会への参画
平成27年2月2日 JICA 国際研修「ワクチン品質・安全性確保のための行政機能強化」において感染研村山庁舎を訪れたアジア諸国のワクチン関係者に対して, 日本の狂犬病ワクチンの品質管理について講義と不活化試験に用いられる蛍光抗体法の実習指導を行った。[林昌宏, 伊藤(高山)睦代, 佐藤正明, 山口幸恵, 垣内五月, 堀谷まどか, 塩田(飯塚)愛恵, Guillermo Posadas Herrera]
 3. 第二回日中韓のワクチンの品質管理と研究に係るシンポジウムへの参加
平成27年3月2日~3日に感染研戸山庁舎にて行われた「2nd Symposium on Research and Quality Control of Vaccines : 第二回日中韓のワクチンの品質管理と研究に係るシンポジウム」に参加し, 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定法における代替法導入の検討について発表した。[伊藤(高山)睦代, 林昌宏, 西條政幸]
 4. エボラ出血熱診断研究会等の開催と診断キットの配付
2014年12月15-19日に感染研村山庁舎において, タイ, ベトナム, フィリピン, インドネシア, ラオス, マレーシア, ザンビア, ガーナから専門家を受け入れ, エボラ出血熱診断講習会を開催した。また, 台湾, タイ, フィリピン, ベトナム等の関係機関に感染研におけるエボラ出血熱診断マニュアルを提供した。[下島昌幸, 福士秀悦, 谷英樹, 福間藍子, 谷口怜, 緒方もも子, 西條政幸]

国際協力関係業務

1. 日本脳炎ワクチンに関する世界保健機関政策方針書の策定
日本脳炎ワクチンに関する専門家作業部会会議(世界保健機関本部, ジュネーブ(スイス)2014年6月10-12日)に出席し, 日本脳炎ワクチンに関するSAGE(予防接種に関する専門家の戦略諮問グ

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表
 - 1) Bukbuk DN, Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Taniguchi S, Iha K, Fukuma A, Shimojima M, Morikawa S, Saijo M, Kasolo F, Baba SS.

- Development and validation of serological assays for viral hemorrhagic fevers and determination of the prevalence of Rift Valley fever in Borno State, Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 108(12):768-773, 2014
- 2) Tani H, Iha K, Shimojima M, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Kawaoka Y, Nakasone N, Ninomiya H, Saijo M, Morikawa S. Analysis of Lujo virus cell entry using pseudotype vesicular stomatitis virus. *J Virol* 88: 7317-7330, 2014
 - 3) Yoshikawa T, Fukushi S, Tani H, Fukuma A, Taniguchi S, Toda S, Shimazu Y, Yano K, Morimitsu T, Ando K, Yoshikawa A, Kan M, Kato N, Motoya T, Kuzuguchi T, Nishino Y, Osako H, Yumisashi T, Kida K, Suzuki F, Takimoto H, Kitamoto H, Maeda K, Takahashi T, Yamagishi T, Oishi K, Morikawa S, Saijo M, Shimojima M. Sensitive and specific PCR systems for the detection of both Chinese and Japanese severe fever with thrombocytopenia syndrome virus strains, and the prediction of the patient survival based on the viral load. *J Clin Microbiol* 52: 3325-3333, 2014
 - 4) Shimojima M, Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Fukuma A, Taniguchi S, Suda Y, Maeda K, Takahashi T, Morikawa S, Saijo M. Effects of ribavirin on severe Fever with thrombocytopenia syndrome virus in vitro. *Jpn J Infect Dis* 67: 423-427, 2014
 - 5) Yoshikawa T, Shimojima M, Fukushi S, Tani H, Fukuma A, Taniguchi S, Singh H, Suda Y, Shirabe K, Toda S, Shimazu Y, Nomachi T, Gokuden M, Morimitsu T, Ando K, Yoshikawa A, Kan M, Uramoto M, Osako H, Kida K, Takimoto H, Kitamoto H, Terasoma F, Honda A, Maeda K, Takahashi T, Yamagishi T, Oishi K, Morikawa S, Saijo M. Phylogenetic and Geographic Relationships of severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome Virus in China, South Korea, and Japan. *J Infect Dis* 212(6):889-898, 2015
 - 6) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, Kamei T, Honda M, Ninomiya D, Sakai T, Senba T, Kaneyuki S, Sakaguchi S, Satoh A, Hosokawa T, Kawabe Y, Kurihara S, Izumikawa K, Kohno S, Azuma T, Suemori K, Yasukawa M, Mizutani T, Omatsu T, Katayama Y, Miyahara M, Ijuin M, Doi K, Okuda M, Umeki K, Saito T, Fukushima K, Nakajima K, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Fukuma A, Ogata M, Shimojima M, Nakajima N, Nagata N, Katano H, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Yamagishi T, Oishi K, Kurane I, Morikawa S, Saijo M. The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. *J Infect Dis* 209(6):816-827, 2014
 - 7) Abe M, Fukuma A, Yoshikawa R, Miyazawa T, Yasuda J. Inhibition of budding/release of porcine endogenous retrovirus. *Microbiol Immunol* 58:432-438, 2014
 - 8) Kimura H, Tsukagoshi H, Ryo A, Oda Y, Kawabata T, Majima T, Kozawa K, Shimojima M. Ebola Virus Disease: A Literature Review. *J Coastal Life Med* 4(1):930-935, 2014
 - 9) Ohagi Y, Tamura S, Nakamoto C, Nakamoto H, Saijo M, Shimojima M, Nakano Y, Fujimoto T. Mild clinical course of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in an elderly Japanese patient. *Case Rep Infect Dis* 2014:918135, 2014
 - 10) Shimojima M, Takenouchi A, Shimoda H, Kimura N, Maeda K. Distinct usage of three C-type lectins by Japanese encephalitis virus: DC-SIGN, DC-SIGNR, and LSECtin. *Arch Virol* 159(8):2023-2031, 2014
 - 11) Kobayashi KI, Hikone M, Sakamoto N, Iwabuchi S, Kashiura M, Takasaki T, Fujita H, Ohnishi K. Dengue-Associated Hemophagocytic Syndrome in a Japanese Traveler: A Case Report. *J Travel Med* 22(1):64-66, 2015
 - 12) Arima Y, Matsui T, Shimada T, Ishikane M, Kawabata K, Sunagawa T, Kinoshita H, Takasaki T, Tsuda Y, Sawabe K, Oishi K. Ongoing local transmission of dengue in Japan, August to September 2014. *WPSAR* 5(4):27-29, 2014
 - 13) Kutsuna S, Kato Y, Moi ML, Kotaki A, Ota M, Shinohara K, Kobayashi T, Yamamoto K, Fujiya Y,

- Mawatari M, Takeshita N, Hayakawa K, Kanagawa S, Takasaki T, Ohmagari N. Autochthonous dengue fever, Tokyo, Japan, 2014. *Emerg Infect Dis* 21(3):517-520, 2015
- 14) Moi ML, Ami Y, Shirai K, Lim CK, Suzaki Y, Saito Y, Kitaura K, Saijo M, Suzuki R, Kurane I, Takasaki T. Formation of infectious dengue virus-antibody immune complex in vivo in marmosets (*Callithrix jacchus*) after passive transfer of anti-dengue virus monoclonal antibodies and infection with dengue virus. *Am J Trop Med Hyg* 92(2):370-376, 2015
- 15) Hoshino K, Isawa H, Kuwata R, Tajima S, Takasaki T, Iwabuchi K, Sawabe K, Kobayashi M, Sasaki T. Establishment and characterization of two new cell lines from the mosquito *Armigeres subalbatus* (Coquillett) (Diptera: Culicidae). *In Vitro Cellular and Developmental Biology-Animal* (2015 Mar 12 [Epub ahead of print])
- 16) Tajima S, Yagasaki K, Kotaki A, Tomikawa T, Nakayama E, Moi ML, Lim CK, Saijo M, Kurane I, Takasaki T. In vitro growth, pathogenicity, and serological characteristics of the Japanese encephalitis virus genotype V Muar strain. *J Gen Virol* 96(9):2661-2669, 2015
- 17) Saito Y, Moi ML, Kotaki A, Ikeda M, Tajima S, Shiba H, Hosono K, Saijo M, Kurane I, Takasaki T. Detection of dengue virus nonstructural protein 1 (NS1) in urine samples using ELISA as a laboratory diagnostic method for dengue virus infection. *Jpn J Infect Dis* 212:889-98, 2015
- 18) Nakamichi K, Tajima S, Lim CK, Saijo M. High-resolution melting analysis for mutation scanning in the non-coding control region of JC polyomavirus from patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Virol* 159(7):1687-1696, 2014
- 19) Nakamichi K, Lim CK, Saijo M. Stability of JC virus DNA in cerebrospinal fluid specimens preserved with guanidine lysis buffer for quantitative PCR testing. *Jpn J Infect Dis* 67(4):307-310, 2014
- 20) Shirai S, Yabe I, Kano T, Shimizu Y, Sasamori T, Sato K, Hirotsu M, Nonaka T, Takahashi I, Matsushima M, Minami N, Nakamichi K, Saijo M, Hatanaka KC, Shiga T, Tanaka S, Sasaki H. Usefulness of (11)C-methionine-positron emission tomography for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol* 261(12):2314-2318, 2014
- 21) Miyagawa M, Maeda M, Umino M, Kagawa K, Nakamichi K, Sakuma H, Tomimoto H. Low signal intensity in U-fiber identified by susceptibility-weighted imaging in two cases of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol Sci* 344(1-2):198-202, 2014
- 22) Ohara H, Kataoka H, Nakamichi K, Saijo M, Ueno S. Favorable outcome after withdrawal of immunosuppressant therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy after renal transplantation: case report and literature review. *J Neurol Sci* 341(1-2):144-146, 2014
- 23) Nukuzuma S, Nakamichi K, Kameoka M, Sugiura S, Nukuzuma C, Tasaki T, Takegami T. TNF- α stimulates replication of JC virus efficiently in neuroblastoma cells. *J Med Virol* 86:2026-2032, 2014
- 24) Nabeshima T, Inoue S, Okamoto K, Posadas-Herrera G, Yu F, Uchida L, Ichinose A, Sakaguchi M, Sunahara T, Buerano CC, Tadena FP, Orbita IB, Natividad FF, Morita K. Tanay virus, a new species of virus isolated from mosquitoes in the Philippines. *J Gen Virol* 95(Pt 6):1390-1395, 2014
- 25) Takayama-Ito M, Nakamichi K, Kinoshita H, Kakiuchi S, Kurane I, Saijo M, Lim CK. A sensitive in vitro assay for the detection of residual viable rabies virus in inactivated rabies vaccines. *Biologicals* 42(1), 42-47, 2014
- 26) Takeshita N, Lim CK, Mizuno Y, Shimbo T, Kotaki A, Ujiie M, Hayakawa K, Kato Y, Kanagawa S, Kaku M, Takasaki T. Immunogenicity of single-dose Vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine in Japanese adults. *J Infect Chemother* 20, 238-242, 2014

- 27) Andoh M, Ogasawara Y, Sakata A, Itoh T, Fujita H, Kawabata H, Ando S. Isolation of the rickettsial agent genetically similar to *Candidatus Rickettsia kotlanii*, from *Haemaphysalis megaspinosa* in Japan. *Vector Borne Zoonotic Dis* 14(9):681-684, 2014
- 28) Gaowa, Yoshikawa Y, Ohashi N, Wu D, Kawamori F, Ikegaya A, Watanabe T, Saitoh K, Takechi D, Murakami Y, Shichi D, Aso K, Ando S. *Anaplasma phagocytophilum* antibodies in humans, Japan, 2010-2011. *Emerg Infect Dis* 20(3):508-509, 2014
- 29) Hidano A, Konnai S, Yamada S, Yoshimura H, Gitahi N, Isesaki M, Higuchi H, Nagahata H, Ito T, Takano A, Ando S, Kawabata H, Murata S, Ohashi K. Suppressing effects of neutrophil by Salp16-like salivary gland proteins from *Ixodes persulcatus* Schulze tick. *Insect Mol Biol* 23(4):466-474, 2014
- 30) Natsuaki M, Takada N, Kawabata H, Ando S, Yamanishi K. Case of tick-associated rash illness caused by *Amblyomma testudinarium*. *J Dermatol* 41(9):834-846, 2014
- 31) Ogawa M, Fukasawa M, Satoh M, Hanada K, Saijo M, Uchiyama T, Ando S. The intracellular pathogen *Orientia tsutsugamushi* responsible for scrub typhus induces lipid droplet formation in mouse fibroblasts. *Microb Infect* 16(11):962-966, 2014
- 32) Satoh M, Ogawa M, Saijo S, Ando S. Multilocus VNTR analysis-ompA typing of venereal isolates of *Chlamydia trachomatis* in Japan. *J Infect Chemother* 20(10):656-659, 2014
- 33) Takano A, Fujita H, Kadosaka T, Takahashi M, Yamauchi T, Ishiguro F, Takada N, Yano Y, Oikawa Y, Honda T, Gokuden M, Tsunoda T, Turumi M, Ando S, Andoh M, Sato K, Kawabata H. Construction of a DNA database for ticks collected in Japan: application of molecular identification based on the mitochondrial 16S rDNA gene. *Med Entomol Zool* 65(1):13-21, 2014
- 34) Yamada S, Fukuchi S, Hashimoto K, Fukui Y, Tsuda M, Kataoka M, Katano H, Inoue N. Guinea pig cytomegalovirus GP129/131/133, homologues of human cytomegalovirus UL128/130/131A, are necessary for infection of monocytes and macrophages. *J Gen Virol* 95(Pt 6):1376-1382, 2014
- 35) Yamanaka A, Iwakiri A, Yoshikawa T, Sakai K, Singh H, Himeji D, Kikuchi I, Ueda A, Yamamoto S, Miura M, Shioyama Y, Kawano K, Nagaishi T, Saito M, Minomo M, Iwamoto N, Hidaka Y, Sohma H, Kobayashi T, Kanai Y, Kawagishi T, Nagata N, Fukushi S, Mizutani T, Tani H, Taniguchi S, Fukuma A, Shimojima M, Kurane I, Kageyama T, Odagiri T, Saijo M, Morikawa S. Imported case of acute respiratory tract infection associated with a member of species nelson bay orthoreovirus. *PLoS One* 9(3):e92777, 2014
- 36) Tani H. Analyses of entry mechanisms of novel emerging viruses using pseudotype VSV system. *Trop Med Health* 42(2 Suppl):71-82, 2014
- 37) Takei F, Tani H, Matsuura Y, Nakatani K. Detection of hepatitis C virus by single-step hairpin primer RT-PCR. *Bioorg Med Chem Letters* 24(1):394-396, 2014
- 38) Orba Y, Sasaki M, Yamaguchi H, Ishii A, Thomas Y, Ogawa H, Hang'ombe BM, Mweene AS, Morikawa S, Saijo M, Sawa H. Orthopoxvirus infection among wildlife in Zambia. *J Gen Virol* 96(Pt 2):390-394, 2015
- 39) Nagata N, Saijo M, Kataoka M, Ami Y, Suzaki Y, Sato Y, Iwata-Yoshikawa N, Ogata M, Kurane I, Morikawa S, Sata T, Hasegawa H. Pathogenesis of fulminant monkeypox with bacterial sepsis after experimental infection with West African monkeypox virus in a cynomolgus monkey. *J Clin Exp Pathol* 7(7):4359-4370, 2014
- 40) Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Hayasaka D, Sato Y, Kojima A, Kariwa H, Takashima I, Takasaki T, Kurane I, Sata T, Hasegawa H. The pathogenesis of 3 neurotropic flaviviruses in a mouse model depends on the route of neuroinvasion after viremia. *J Neuropathol Exp Neurol* 74(3):250-260, 2015

- 41) Shirai K, Hayasaka D, Kitaura K, Takasaki T, Morita K, Suzuki R, Kurane I. Qualitative differences in brain-infiltrating T cells are associated with a fatal outcome in mice infected with Japanese encephalitis virus. *Arch Virol* 160(3):765-775, 2015
- 42) Shimoda H, Saito A, Noguchi K, Terada Y, Kuwata R, Akari H, Takasaki T, Maeda K. Seroprevalence of Japanese encephalitis virus infection in captive Japanese macaques (*Macaca fuscata*). *Primates* 55(3):441-445, 2014
2. 和文発表
- 1) 西條政幸, 福士秀悦. 新興ウイルス感染症: MERS-コロナウイルス感染症. *呼吸* 33(2):160-165, 2014
- 2) 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS ウイルス感染症). *日本医師会雑誌 感染症診療 update* 143 特別号(2): S398-399, 2014
- 3) 西條政幸. 日本におけるマダニ媒介性ウイルス感染症の発見 -TBE と SFTS-. *小児科臨床* 67:1245-1249, 2014
- 4) 西條政幸. 新興ウイルス感染症と重症熱性血小板減少症候群. *日本臨床内科医会誌* 29:69-76, 2014
- 5) 西條政幸. 日本における重症熱性血小板減少症候群と今後の課題. *日本内科学会雑誌* 103:2581-2586, 2014
- 6) 西條政幸. エボラ出血熱. *臨床と微生物* 42:63-68, 2014
- 7) 西條政幸. アシクロビル耐性単純ヘルペスウイルスによる脳炎の診断および治療戦略. *臨床神経学* 54:1024-1027, 2014
- 8) 西條政幸. 拡大するエボラウイルス感染症の状況をよむ. *科学* 84(11):1120-1125, 2014
- 9) 石堂亜希, 重岡徹, 富永貴元, 末廣泰子, 福士秀悦, 下島昌幸, 西條政幸, 高橋徹. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 様の症状を呈した患者における抗 SFTS ウイルス抗体の検討. *山口医学* 63(4):257-262, 2014
- 10) 谷英樹: 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS), *臨床と微生物* (2014). 41: 45-49.
- 11) 谷英樹, 西條政幸: 重症熱性血小板減少症候群ウイルス: バイオセーフティと家族内感染および院内感染に対する対応, *Infectious Agents Surveillance Report (IASR)* (2014). 35, 37-38.
- 12) 谷英樹, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群. *臨床検査* 58(4):467-473, 2014
- 13) 谷英樹, 西條政幸: 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS), *血液フロンティア*(2014). 24: 80-83.
- 14) 福士秀悦, 吉河智城, 谷英樹, 福間藍子, 下島昌幸, 西條政幸: 重症熱性血小板減少症候群の検査法, *Infectious Agents Surveillance Report (IASR)* (2014). 35, 40-41.
- 15) 谷口怜, 西條政幸. エボラウイルス病. *小児科臨床* 68(1):19-26, 2015
- 16) 谷口怜. エボラ出血熱の流行と自然宿主. *獣医学雑誌* 18(2):148-149, 2014
- 17) 谷口怜, 下島昌幸. エボラ出血熱の脅威. *日本医事新報* No. 4715, 2014
- 18) 下島昌幸, 西條政幸. 中国での重症熱性血小板減少症候群の発生状況. *IASR Vol. 35 p. 33-34: 2014年2月号*
- 19) 下島昌幸. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) について. *高知県医師会医学雑誌* 19:3-12, 2014
- 20) 下島昌幸. 重症熱性血小板減少症候群. *感染症内科 (科学評論社)* 2(2):165-169, 2014
- 21) 日谷明裕, 山谷和花, 党雅子, 叶一乃, 本田なつ絵, 高崎智彦, 春木宏介. デング熱罹患後にうつ状態が遷延化し脱毛を伴った1例. *感染症学雑誌* 89(2):279-282, 2015
- 22) 石井利明, 吉澤定子, 宮崎泰斗, 佐野将也, 高崎智彦, 館田一博, 盛田俊介. 発熱を主訴とする輸入感染症に対するマラリア・デング熱抗体ーイムノクロマトグラフィー (IC) キットの使用経験について. *臨床病理* 63(1):19-24, 2015
- 23) Moi ML, 高崎智彦. マレー渓谷脳炎ウイルス. *神経症候群* 1. 26: pp607-612, 2014
- 24) 中山絵里, 高崎智彦. チクングニア熱. *臨床と微生物* 42(3):243-247, 2015

- 25) 高崎智彦, 小林睦生. 蚊が媒介する感染症 2) チクングニア熱・ウエストナイル熱. 感染症内科2:140-146, 2014
- 26) 高崎智彦. シリーズ動物由来感染症; ウエストナイル熱・脳炎. 公衆衛生情報 44(7):18-19, 2014
- 27) 高崎智彦. 日本脳炎 Japanese encephalitis. 日本医師会雑誌 143特別号 (2) :S386-S387, 2014
- 28) 高崎智彦. 【トピックス】70年を経て～デング熱の再興～. 大塚薬報 701(12):22-24, 2014
- 29) 高崎智彦. デング熱1) ウイルスと媒介蚊. 小児科臨床 68(1):7-12, 2015
- 30) 高崎智彦. ヒトスジシマカがウイルスを媒介するデング熱, チクングニア熱. 生体の科学 66(4):292-295, 2015
- 31) 高崎智彦. 黄熱とデング熱. バムサジャーナル. 26(3):26-29, 2014
- 32) 高崎智彦. 一週一話 デング熱. 日本医事新報 4719 (10月1日号) :51, 2014
- 33) 高崎智彦. デング熱研究の歴史とデング熱流行 2014. Vet Epidemiol 19(1) 1-3, 2015
- 34) 中道一生, 林昌宏, 西條政幸. JC ウイルスゲノムの新しい検—PML への臨床応用. 臨床神経学, 54(12):1028-1030, 2014
- 35) 高崎智彦, 小林睦生. 蚊が媒介する感染症 2) チクングニア熱・ウエストナイル熱. 感染症内科 2(2):140-146, 2014
- 36) 安藤匡子, 安藤秀二. Q 熱. 臨床と微生物 2014; 41(1): 39-44, 2014
- 37) 安藤秀二. 極東地域におけるつつが虫病の現状と将来的課題. 化学療法の領域 30(2): 313-321, 2014
- 38) 森川茂, 宇田晶彦, 木村昌伸, 藤田修, 加来義浩, 今岡浩一, 澤辺京子, 川端寛樹, 安藤秀二, 西條政幸, 前田健, 高野愛, 柳井徳磨, 藤田博己, 高田伸弘, 中嶋建介, 福島和子. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルスの国内分布調査結果(第二報). 病原微生物検出情報 35(3):75-76, 2014
- 1) Fukuma A, Fukushi S, Taniguchi S, Tani H, Yoshikawa T, Suzuki T, Hasegawa H Saijo M, Shimojima M. Development of antigen-capture ELISA for the detection of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus nucleoprotein. The 10th China-Japan International Conference of Virology, Changchun, China, Aug 24-27, 2014.
- 2) Tani H, Shimojima M, Fukushi S, Yoshikawa T, Fukuma A, Taniguchi S, Ogata M, Morikawa S, Saijo M. Analyses of cell entry of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus using pseudotype vesicular stomatitis virus system. XVI International Congress of Virology, Montreal, Canada, July 27-August 1, 2014
- 3) Yoshikawa T, Fukushi S, Tani H, Fukuma A, Ogata M, Saijo M, Shimojima M. Phylogenetic analyses of SFTSVs in Japanese SFTS patients. XVI International Congress of Virology, Montreal, Canada, July 27-August 1, 2014
- 4) Morikawa S, Kimura M, Fukushi S, Fukuma A, Kaku Y, Park E, Tani H, Yoshikawa T, Imaoka K, Shimojima M, Saijo M, Maeda Ken. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in domestic and wild animals in Japan. XVI International Congress of Virology, Montreal, Canada, July 27-August 1, 2014
- 5) Fukuma A, Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Taniguchi S, Ogata M, Shimojima M, Morikawa S, Saijo M. Development of IFA and ELISA to detect antibodies against SFTSV. XVI International Congress of Virology, Montreal, Canada, July 27-August 1, 2014
- 6) Suda Y, Tani H, Saijo M, Horimoto T, Shimojima M. Use of pseudotyped vesicular stomatitis virus for measurement of neutralizing antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. XVI International Congress of Virology, Montreal, Canada, July 27-August 1, 2014
- 7) Tani H. Entry and fusion mechanisms of SFTSV. 17th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID), Taiwan, January 28-29, 2015
- 8) Taniguchi S, Fukushi S, Masangkay J, Puentespina R,

II. 学会発表

1. 国際学会

- Omatsu T, Maeda K, Fukuma A, Yoshikawa T, Tani H, Shimojima M, Kyuwa S, Saijo M, Morikawa S. Seroepidemiological study of SFTS in wild bats in the Philippines. 10th China-Japan International Virology Conference, Changchun, China, August 2014
- 9) Uda A, Kawabata H, Fukushi S, Kaku Y, Shimojima M, Ando S, Maeda K, Fujita H, Saijo M, Morikawa S, Yoshikawa T, Niikura A, Kyoko S. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in ticks in Japan. VIR-PW2034, IUMS2014, Montreal, Canada, 27th July to 1st August, 2014
- 10) Moi ML, Shirai K, Ami Y, Lim CK, Suzaki Y, Kitaura K, Saijo M, Suzuki R, Takasaki T, Kurane I. Development of a non-human primate model for primary and secondary dengue virus infection using marmosets (*Callithrix jacchus*). The 63rd Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, New Orleans, Louisiana, USA, November, 2014
- 11) Takasaki T. Re emerging dengue in Japan 2014. The 8th Korea-Japan-China for Communicable Disease Control and Prevention. Jeju, Korea, November 26, 2014
- 12) Moi ML, Rattanamahaphoom J, Lim CK, Sirivichayakul C, Saijo M, Sabchareon A, Takasaki T, Kurane I. Neutralizing antibody titers as a surrogate for protection against dengue: a revisit of neutralizing antibody titers of dengue virus using FcγR-expressing cells. The Joint International Tropical Medicine Meeting 2014 (JITMM 2014), Bangkok, Thailand, December 2014
- 13) Kakiuchi S, Tsuji M, Nishimura H, Takayama-Ito M, Lim CK, Yamaguchi Y, Mizuguchi M, Oka A, Taniguchi S, Saijo M. Emergence of acyclovir-resistant herpes simplex virus 1 affects the outcome of hematopoietic stem cell transplantation. XVIth International Congress of Virology, Montreal, Canada, July 27-August 1, 2014
- 14) Lim CK, Ami Y, Moi ML, Takayama-Ito M, Shirai K, Kotaki A, Nakayama E, Saijo M, Suzuki R, Takasaki T. Pathogenesis of epidemic chikungunya virus in the common marmoset (*Callithrix jacchus*). XVI International Congress of Virology, Montreal, Canada, July 27-August 1, 2014
- 15) Saijo M, Kakiuchi S, Tsuji M, Nishimura H, Takayama-Ito M, Lim CK, Yamaguchi Y, Mizuguchi M, Oka A, Taniguchi S. Respiratory viral infections in patients at the early phase after hematopoietic stem cell transplantation; prospective and comprehensive surveillance. XVI International Congress of Virology, Montreal, Canada, July 27-August 1, 2014
- 16) Lim CK, Ami Y, Fujii Y, Moi ML, Kitaura K, Takayama-Ito M, Kotaki A, Shirai K, Nakayama E, Yamaguchi Y, Suzaki Y, Morikawa S, Saijo M, Suzuki R, Kurane I, Takasaki T. Pathogenesis of epidemic chikungunya virus in the common marmoset (*Callithrix jacchus*). The 10th China-Japan International Conference of Virology, Changchun, China, August 2014
- 17) Lim CK, van den Braak W, Horiya M, Takayama-Ito M, Yamaguchi Y, Kakiuchi S, Saijo M. Expression of rabies virus glycoprotein G by using recombinant baculovirus. The 25th International Meeting of Rabies in the Americas (RITA XXV), Cancún, Mexico, October 2014
- 18) Lim CK, Ami Y, Fujii Y, Moi ML, Kitaura K, Takayama-Ito M, Kotaki A, Shirai K, Nakayama E, Yamaguchi Y, Suzaki Y, Morikawa S, Saijo M, Suzuki R, Kurane I, Takasaki T. Pathogenesis of epidemic chikungunya virus in the common marmoset. The Joint International Tropical Medicine Meeting 2014 (JITMM 2014), Bangkok, Thailand, December 2014
- 19) Takayama-Ito M. A sensitive in vitro assay for the detection of residual viable rabies virus in inactivated rabies vaccines. 2nd Symposium on Research and Quality Control of Vaccines. Tokyo, Japan, March 2015
- 20) Takasaki T. Local transmission of Dengue in Japan, August to October 2014. NIID International Seminar on Infectious Diseases. Tokyo, 22-23 January, 2015

2. 国内学会
 - 1) 西條政幸. エボラ出血熱-日本での診療の問題点：ウイルス学的見地から. 第 63 回日本感染症学会東日本支部総会合同学会, 2014 年 10 月, 東京
 - 2) 西條政幸. Emerging virus infection - H7N, MERS, SFTS- : 現状と対策. 第 117 回日本小児科学会学会術集会, 2014 年 4 月, 名古屋
 - 3) 西條政幸. アシクロビル耐性単純ヘルペスウイルスによる脳炎の診断および治療戦略. 第 55 回日本神経学会学術大会, 2014 年 5 月, 福岡
 - 4) 垣内五月, 伊藤(高山)睦代, 林昌宏, 若松太, 子川和宏, 野々山恵章, 蒲ひかり, 東裕哉, 大澤由記子, 木村聡, 津川潤, 坪井義夫, 水口雅, 岡 明, 西條政幸. 単純ヘルペスウイルス 1 型によるヘルペス脳炎における病原ウイルスのアシクロビル感受性の検討. 第 24 回抗ウイルス療法研究会, 富士吉田市, 2014 年 5 月
 - 5) 中道一生, 林昌宏, 西條政幸. JC ウイルスゲノムの新しい検出-PML への臨床応用. 第 55 回日本神経学会学術大会 (招待講演), 福岡, 2014 年 5 月
 - 6) 三浦義治, 岸田修二, 中道一生, 西條政幸, 山田正仁, 水澤英洋. 本邦における進行性多巣性白質脳症発症者の近年の傾向について—厚労省 PML 研究班報告. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014 年 5 月
 - 7) 小原啓弥, 形岡博史, 中道一生, 西條政幸, 上野聡. 免疫抑制剤の中止により良好な転帰をたどった HIV 陰性腎移植後 PML の臨床学的検討. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014 年 5 月
 - 8) 喜納里子, 三條伸夫, 能勢裕里江, 石橋哲, 小林大輔, 宍戸-原由起子, 長嶋和郎, 中道一生, 西條政幸, 森尾友宏, 前原健寿, 江石義信, 水澤英洋. 治療反応性進行性多巣性白質脳症(PML)の臨床的・病理学的特徴—新たな病型の提案—. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014 年 5 月
 - 9) 福士秀悦, 福間藍子, 吉河智城, 谷英樹, 谷口怜, 西條政幸, 下島昌幸. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の実験室診断 第 32 回 衛生微生物技術協議会・研究会, 東京, 2014 年 6 月
 - 10) 高崎智彦. 黄熱ワクチンとデング熱ワクチン. 第 11 回渡航医学実用セミナー「海外赴任前健康ガイドダンス」, 東京, 2015 年 6 月
 - 11) 中道一生. PML の非典型例と最近の動向. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会 (招待講演), 金沢, 2014 年 9 月
 - 12) 西條政幸, 伊藤 (高山) 睦代, 森本金次郎, 垣内五月, 山口幸恵, 堀谷まどか, 林昌宏: リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染症に対する非増殖型組織換え狂犬病ワクチンの開発. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会, 金沢, 2014 年 9 月
 - 13) 吉田健二, 佐々木格, 瀬川茉莉, 村上丈伸, 吉原章王, 星明彦, 杉浦嘉泰, 宇川義一, 守谷新, 中村耕一郎, 中道一生, 西條政幸. Mirtazapine と mefloquine 治療が有効であった全身性サルコイドーシスに発症した進行性多巣性白質脳症の 1 例. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会, 金沢, 2014 年 9 月
 - 14) 三浦義治, 岸田修二, 中道一生, 西條政幸, 雪竹基弘, 水澤英洋, 山田正仁. 近年の日本国内発症進行性多巣性白質脳症患者の特徴について. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会, 金沢, 2014 年 9 月
 - 15) 三條伸夫, 喜納里子, 能勢祐里江, 石橋哲, 宍戸-原由紀子, 中道一生, 西條政幸, 前原健寿, 江石義信, 水澤英洋. メフロキン治療が有効な進行性多巣性白質脳症における脳の病理学的特徴. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会, 金沢, 2014 年 9 月
 - 16) 山本詞子, 石井一弘, 本間晋介, 岡田克典, 中道一生, 西條政幸, 玉岡晃. 肺移植術後に発症した進行性多巣性白質脳症の 60 歳女性例. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会, 金沢, 2014 年 9 月
 - 17) 谷口怜, 堀本泰介, Joseph Masangkay, Roberto Puentespina Jr., 大松勉, 永田典代, 江川和孝, 福士秀悦, 谷英樹, 下島昌幸, 吉川泰弘, 西條政幸, 久和茂, 前田健. フィリピンのコウモリからのネルソンベイグループに分類されるオルソレオウイルスの分離. 第 157 回日本獣医学会学術集会, 札

- 幌, 2014年9月
- 18) 須田遊人, 谷英樹, 西條政幸, 堀本泰介, 下島昌幸. シュードタイプウイルスを利用したクリミア・コンゴ出血熱ウイルスの株間での中和反応の比較. 第157回日本獣医学会学術集会, 札幌, 2014年9月
 - 19) 佐野芳, 岡崎祥子, 大松勉, 前田健, 久和茂, 谷口怜, 八田勇輝, 三友俊平, 大場真己, 片山幸枝, 佐々悠木子, 古谷哲也, 長井誠, 水谷哲也. フィリピンの野生コウモリから検出された新規ヘルペスウイルス遺伝子. 第157回日本獣医学会学術集会, 札幌, 2014年9月
 - 20) 川岸崇裕, 金井祐太, 谷英樹, 下島昌幸, 西條政幸, 松浦善治, 小林剛. 高病原性コウモリ由来レオウイルスの遺伝子操作系の確立. 第157回日本獣医学会学術集会, 札幌, 2014年9月
 - 21) 鋏田龍星, 竹之内惇, 木村菜穂, 寺田豊, 野口慧多, 白藤浩明, 下島昌幸, 下田宙, 前田健. 日本脳炎ウイルスの細胞馴化に伴う遺伝子変異について. 第157回日本獣医学会学術集会, 札幌, 2014年9月
 - 22) 金井祐太, 川岸崇裕, 下島昌幸, 西條政幸, 松浦善治, 小林剛. Fusogenic reovirus がコードする FAST 蛋白質の機能解析. 第157回日本獣医学会学術集会, 札幌, 2014年9月
 - 23) 江尻寛子, 鋏田龍星, 伊澤晴彦, 林昌宏, 山口幸恵, 伊藤睦代, 高崎智彦, 小滝徹, 佐々木年則, 津田良夫, 林利彦, 小林睦生, 西條政幸, 沢辺京子. 国内捕集蚊およびマダニ由来のオルビウイルス. 第157回日本獣医学会学術集会, 札幌, 2014年9月
 - 24) 西條政幸. 日本における重症熱性血小板減少症候群とダニ媒介性脳炎の流行. 第19回日本神経感染症学会総会学術集会, 金沢, 2014年9月
 - 25) 高崎智彦. デング熱 国内感染の流行をどう受け止めるか. 日本記者クラブ講演, 東京, 2015年9月
 - 26) 高崎智彦. デング熱国内発生への対応ーデング熱の基礎と疫学ー. 第46回日本小児感染症学会, 東京, 2014年10月
 - 27) 高崎智彦. 緊急企画: 70年を経ての再来〜デング熱国内流行 2014. 第57回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 岡山, 2104年10月
 - 28) 福士秀悦, 永田典代, 岩田奈織子, 谷英樹, 吉河智城, 谷口怜, 福間藍子, 下島昌幸, 西條政幸. 若齢および高齢マウスにおける重症熱性血小板減少症候群ウイルスの感染感受性の解析. 第62回日本ウイルス学会学術集会, 2014年11月
 - 29) 川岸崇裕, 金井祐太, 谷英樹, 下島昌幸, 西條政幸, 松浦善治, 小林剛. 高病原性コウモリ由来レオウイルスのリバースジェネティクス系の確立. 第62回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014年11月
 - 30) 河内健吾, 氏家誠, 谷英樹, 森川茂, 田口文広. Baculovirus を用いた牛 Torovirus の可溶性 Hemagglutinin-Esterase protein の発現. 第62回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014年11月
 - 31) 西條政幸, 吉河智城, 福士秀悦, 谷英樹, 福間藍子, 谷口怜, 須田遊人, Harpal Singh, 前田健, 高橋徹, 森川茂, 下島昌幸. 重症熱性血小板減少症候群ウイルスの分子系統学的特徴とその地理的分布. 第62回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014年11月
 - 32) 下島昌幸, 福士秀悦, 谷英樹, 谷口怜, 西條政幸: プラークを形成する SFTS ウイルスによる中和抗体価測定. 第62回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014年11月
 - 33) 谷英樹, 谷口怜, 福間藍子, 福士秀悦, 森川茂, 下島昌幸, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス GP の細胞融合能と 25-hydroxycholesterol による感染阻害効果. 第62回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014年11月
 - 34) 福間藍子, 福士秀悦, 吉河智城, 谷英樹, 谷口怜, 鈴木忠樹, 佐藤由子, 長谷川秀樹, 下島昌幸, 西條政幸. SFTS ウイルスの核蛋白質に対するモノクローナル抗体の作製と抗原検出 ELISA への応用. 第62回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014年11月
 - 35) 谷口怜, 堀本泰介, Joseph Masangkay, Puentespina Roberto Jr., 大松勉, 永田典代, 江川和孝, 福間藍

- 子, Harpal Singh, 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 下島 昌幸, 吉川泰弘, 西條政幸, 久和茂, 前田健. フィリピンのコウモリからのプテロパインオルソレオウイルスの分離. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月
- 36) 吉河智城, 福士秀悦, 谷英樹, 福間藍子, 谷口怜, 須田遊人, Harpal Singh, 江川和孝, 下島昌幸, 森川茂, 西條政幸. ワクシニアウイルス LC16m8 株を土台とした組換えワクシニアウイルス作出システムの確立. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月
- 37) 須田遊人, 谷英樹, 西條政幸, 堀本泰介, 下島昌幸. クリミア・コンゴ出血熱ウイルスの株間でのシュードタイプウイルスを利用した抗体への反応性の比較. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月
- 38) 岩田奈織子, 福士秀悦, 福間藍子, 鈴木忠樹, 竹田誠, 田代真人, 長谷川秀樹, 永田典代. 中東呼吸器症候群コロナウイルスに対するマウスおよびラットの感受性について. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月
- 39) 山田辰太郎, 下島昌幸, 成田亮, 大石真也, 高橋清大, 加藤博己, 西條政幸, 藤田尚志. ダニ媒介性ウイルスの非構造タンパク質による自然免疫抑制機構. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月
- 40) 中山絵里, 小滝徹, 谷ヶ崎和美, 林昌宏, 西條政幸, 高崎智彦. チクングニア熱の輸入患者の報告および血清学的診断法の開発. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月
- 41) 高崎智彦. 緊急報告「デング熱—今年の国内流行」. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月
- 42) 山中敦史, Moi Meng Ling, 高崎智彦, 倉根一郎, 鈴木亮介, 小西英二. デング 1 型ウイルスの遺伝子型がヒトにおける中和・増強抗体応答に及ぼす影響. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月
- 43) Moi Meng Ling, 白井顕治, 網康至, 宮田幸長, 林昌宏, 須崎百合子, 北浦一孝, 西條政幸, 鈴木隆二, 倉根一郎, 高崎智彦. Demonstration of common marmosets (*Callithrix jacchus*) as a non-human primate model for dengue vaccine development. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月
- 44) 奴久妻聡一, 亀岡正典, 中道一生, 杉浦重樹, 奴久妻智代子, 田崎隆史, 竹上勉. ヒト神経芽細胞腫での TNF- α による JC ウイルス DNA 複製の促進. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月
- 45) 伊藤 (高山) 睦代, 林昌宏, 森本金次郎, 垣内五月, 山口幸恵, 堀谷まどか, 西條政幸. 非増殖型組換え狂犬病ウイルスを用いたアレナウイルスに対するワクチンの開発. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月
- 46) 林昌宏, W van den Braak, 堀谷まどか, 伊藤 (高山) 睦代, 山口幸恵, 垣内五月, 西條政幸. Expression of rabies virus glycoprotein G by using recombinant baculovirus. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月
- 47) 齋藤悠香, モイメンリン, 竹下望, 林昌宏, 司馬肇, 細野邦昭, 西條政幸, 倉根一郎, 高崎智彦. Fc γ R 発現細胞を用いた新規中和アッセイにて日本脳炎ワクチン被接種者におけるデングウイルスに対する中和・感染増強能の検討. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月
- 48) 田島茂, 谷ヶ崎和美, 小滝徹, 中山絵里, Moi Meng Ling, 林昌宏, 西條政幸, 倉根一郎, 高崎智彦. 遺伝子型 V 型日本脳炎ウイルス株に対する日本脳炎ワクチンの中和効果. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月
- 49) 中道一生, 林昌宏, 西條政幸. 日本における進行性多巣性白質脳症の実験室サーベイランスおよびその発生動向の解析. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月
- 50) 齋藤悠香, モイメンリン, 小滝徹, 池田真紀子, 田島茂, 司馬肇, 細野邦昭, 西條政幸, 倉根一郎, 高崎智彦. 尿中デングウイルス非構造タンパク (NS1) 抗原の ELISA 法による検出. 第 55 回日本熱帯医学会大会, 東京, 2014 年 11 月

- 51) 山口幸恵, 林昌宏, 伊藤(高山)睦代, 垣内五月, 堀谷まどか, 田島茂, 高崎智彦, 倉根一郎, 渡邊治雄, 西條政幸. 日本脳炎ウイルスの神経侵襲性決定に關与する炎症性サイトカインの解析. 第62回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014年11月
- 52) モイメンリン. デングワクチンの実用化への展望. 石橋記念講演<招待講演>, 東京, 2014年11月
- 53) 高崎智彦. デング熱から身を守るために~忍び寄る地球温暖化~. 川崎市地球温暖化防止活動推進センター主催講演会, 東京(多摩市), 2014年11月
- 54) 高崎智彦. ー市民公開講座ーデング熱 これからどうなる?. 日本獣医学会公衆衛生分科会, 東京(日本獣医生命科学大学), 2014年12月
- 55) 高崎智彦. デング熱国内感染と海外の対応. 日本旅行医学会 第8回看護部会セミナー, 東京(東医健保会館), 2014年12月
- 56) 高崎智彦. デング熱国内流行 ~70年の時を経て~ (特別講演). 第21回リケッチア研究会, 東京(国立感染症研究所), 2014年12月
- 57) 西條政幸. 日本における重症熱性血小板減少症候群の発見の経緯と今後の研究. 第17回九州感染症・化療フォーラム, 2015年1月, 福岡
- 58) 西條政幸. エボラ出血熱・デング熱等の感染症. 堺市衛生研究所講演会, 2015年1月, 堺市
- 59) 高崎智彦. デング熱・チクングニア熱など蚊媒介性ウイルス感染症. 2014年度阪神地区感染症懇話会, 大阪(大阪府病院年金会館), 2015年1月
- 60) 安藤秀二. 国内における病原体リケッチアの取り扱いの課題と診断への影響の考察. 第7回日本リケッチア臨床研究会, 大津市, 2015年1月
- 61) 西條政幸. 西アフリカにおけるエボラウイルス病・東京におけるデング熱流行の背景を考える. FFの会, 東京, 2015年2月
- 62) 西條政幸. エボラ出血熱・デング熱・SFTS-最新の知見と対策-. 福島県立南会津病院講演会, 2015年2月, 会津町(福島県立南会津病院)
- 63) 西條政幸. ボーダレス社会における感染症. 2014年度新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究推進事業 研究成果発表, 感染症は一国の問題ではない, ~エボラ出血熱・デング熱~. 東京, 2015年2月
- 64) 西條政幸. 日本におけるSFTS:疫学, 臨床, そして, 今後の課題. 2014年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会(岡山), 岡山, 2015年2月
- 65) 西條政幸. 2014年西アフリカにおけるエボラ出血熱の流行と対策. 2014年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会(岡山), 岡山, 2015年2月
- 66) 高崎智彦. 70年ぶりの再興ーデング熱の検査法. 第7回LAMP研究会, 東京, 2015年2月
- 67) 高崎智彦. デング熱などの昆虫媒介感染症について. 2014年度兵庫県立健康生活科学研究所講演会, 神戸(兵庫県民会館), 2015年2月
- 68) 西條政幸. エボラ出血熱, デング熱およびSFTS. 宮崎県医師会講演会, 宮崎, 2015年3月
- 69) 高崎智彦. デング熱~その臨床と媒介蚊~. 第13回ICD連携の会, 東京, 2015年3月
- 70) 小川基彦, 佐藤正明, 西條政幸, 安藤秀二. つつが虫病リケッチア感染細胞を用いたELISA法のための抗原調整方法の検討. 第88回日本細菌学会, 岐阜, 2015年3月
- 71) 西條政幸. エボラ出血熱の基礎と疫学. 第54回日本感染性腸炎学会総会, 東京, 2015年3月
- 72) 江尻寛子, 伊澤晴彦, 林昌宏, 小滝徹, 高崎智彦, 林利彦, 佐々木年則, 小林睦生, 西條政幸, 沢辺京子. 国内で捕集されたマダニから分離されたオルビウイルスの性状解析. 第67回日本衛生動物学会大会, 金沢, 2015年3月
- 73) 中山絵里. デング熱. 獣医公衆衛生講習会, 札幌, 2015年1月
- 74) 高崎智彦. 海外で流行する昆虫媒介性ウイルス感染症とデング熱国内流行(特別講演). 2014年度地方衛生研究所全国協議会近畿支部ウイルス部会研究会, 大阪, 2015年1月

ウイルス第一部